LEÇONS
DE
PHARMACOTHÉRAPIE
DU

DR. B. J. STOKVIS,
Professeur à l'Université d'Amsterdam.

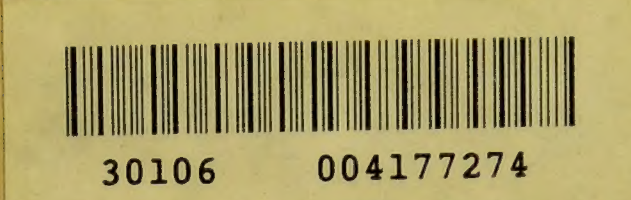
TRADUCTION FRANÇAISE DES
DRS. D. DE BUCK ET L. DE MOOR.
Revue et augmentée par l'auteur.

TOME III.
Pharmacothérapie spéciale.
Hématokinétiques, Altérants, Adéniques, Antipyrétiques, Neurotiques.

HAARLEM.
DE ERVEN F. BOHN.
Éditeurs.

PARIS.
OCTAVE DOIN.
Éditeur, 8 place de l'Odéon.

1905.



LEÇONS

DE

PHARMACOTHÉRAPIE.

CINQUANTE-CINQUIÈME CONFÉRENCE.

Hématokinétiques. Thérapeutique générale des maladies du coeur et des troubles de la circulation. Propriétés chimiques et revue des médicaments cardiotoniques.

Division des hématokinétiques. Cardiotoniques et cardioplégiques; angiotoniques et angioplégiques.

Traitement des affections cardiaques et des troubles de la circulation en général par des agents chimiques, par des médicaments qui accélèrent la circulation du sang, pas des diurétiques, etc.; par le repos, les bains chauds, les irritants cutanés, le massage, l'ascension de montagnes et les exercices de fonds avec résistance. Explication de l'effet utile des exercices du corps par l'amélioration de la respiration.

Méthodes pour examiner l'action physiologique des cardiotoniques. Manomètres. Cardiographes. Méthode de suspension d'Engelmann. Méthode de circulation artificielle dans le coeur isolé survivant.

Schéma de la circulation du sang et de l'innervation cardiaque.

Action physiologique des cardiotoniques en général, leur influence sur le muscle cardiaque. Propriétés chimiques des cardiotoniques: glycosides. Revue des toniques cardiaques. Scrofulariacées: digitale et ses principes actifs. Différence dans la nomenclature. Activité inégale des préparations. Apocynées (Strophantus hispidus; Akocanthera; Apocynum cannabinum; Nerium Oleander, Cerbera odolum, Thevetia neriifolia, Tanghinia veneuifera, Vinca, Urechites suberecta). Renonculacées (Helleborus viridis, Adonis vernalis, etc.). Liliacées (Scilla maritima, Convallaria majalis, Tulipa Gesneri, Gloriosa superba). Cactacées (Cactus grandiflora). Mimosacées (Erythrophloeum Guineuse, Muawas). Artocarpacées (Antiaris toxicodendron). Célastracées (Evonymus atropurpureus). Papilionacées (Coronilla scorpioïdes). Asclépiadées (Periploca graeca). Phrynine.

Le deuxième groupe de médicaments à action éloignée est constitué, comme vous le savez, Messieurs, par les *hématokinétiques*, c'est-à-dire par les médicaments auxquels le médecin s'adresse pour obtenir une modification de la circulation sanguine (αἷμα, κινέω). Conformément à l'expression classique de Henle, que c'est le coeur qui met le sang en mouvement tandis que les vaisseaux président à sa répartition dans l'organisme, nous séparons dans notre schéma pharmacothérapeutique les médicaments destinés à agir sur le

coeur de ceux que le médecin administre dans le but de modifier le calibre des vaisseaux. Mais ici encore la nature déjoue les systèmes, car la plupart des médicaments exerçant une action sur le coeur déterminent une modification non moins manifeste de la lumière vasculaire et inversement.

Les hématokinétiques comme tels ne trouvèrent leur emploi rationnel dans la thérapeutique qu'au cours de ce siècle, lorsque Laënnec, Bouillaud, Stokes eurent fourni une base solide à l'étude des affections vasculaires et cardiaques. Toutefois un grand nombre de médicaments appartenant à ce groupe étaient en honneur déjà depuis des siècles, sans qu'on se doutât que leur action thérapeutique était due d'une manière directe ou indirecte à leurs propriétés hématokinétiques. Mais depuis que l'amélioration ou la modification de la circulation sanguine compte parmi les indications thérapeutiques que nous poursuivons de propos délibéré, il va de soi, que nous réservons exclusivement pour l'emploi thérapeutique, parmi les agents chimiques exerçant leur action sur le coeur, ceux qui *renforcent l'énergie des contractions cardiaques*, qui exercent une *action favorable sur la circulation sanguine.* Aux médicaments qui remplissent cette condition nous donnerons, avec Lauder Brunton, le nom de *Cardiotoniques.* Par leur administration, nous cherchons à augmenter le tonus, l'effet utile de l'action cardiaque. L'effet opposé, la diminution de cet action utile, l'influence paralysante exercée sur les contractions cardiaques est en contradiction absolue avec le but que poursuit le médecin. Les agents chimiques qui exercent cette action paralysante, les *cardioplégiques* (πλήττειν, frapper, blesser; πληγή, coup) ne peuvent faire partie de l'arsenal thérapeutique. Il importe cependant que le médecin connaisse leur action dans tous ses détails, non pas seulement parce qu'ils font pendant aux cardiotoniques, mais encore et surtout parce qu'un grand nombre de médicaments, administrés dans un tout autre but thérapeutique, possèdent des propriétés cardioplégiques. Quant aux médicaments agissant sur le centre vasomoteur et sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux, ils conviennent tous indistinctement à l'emploi thérapeutique. Notre schéma mentionne aussi bien ceux à action vasoconstrictive, les *angiotoniques*, que ceux à action vasodilatatrice, les *angioplégiques.*

Les hématokinétiques d'une manière générale, mais surtout les cardiotoniques et les angiotoniques, constituent par excellence les remèdes pharmacothérapeutiques grâce auxquels le praticien combat les troubles circulatoires, la faiblesse cardiaque. Cependant, il est évident qu'il peut atteindre le même but thérapeutique par d'autres voies. En présence d'une dyspnée due à l'action insuffisante du ventricule gauche, en présence d'une stase pulmonaire,

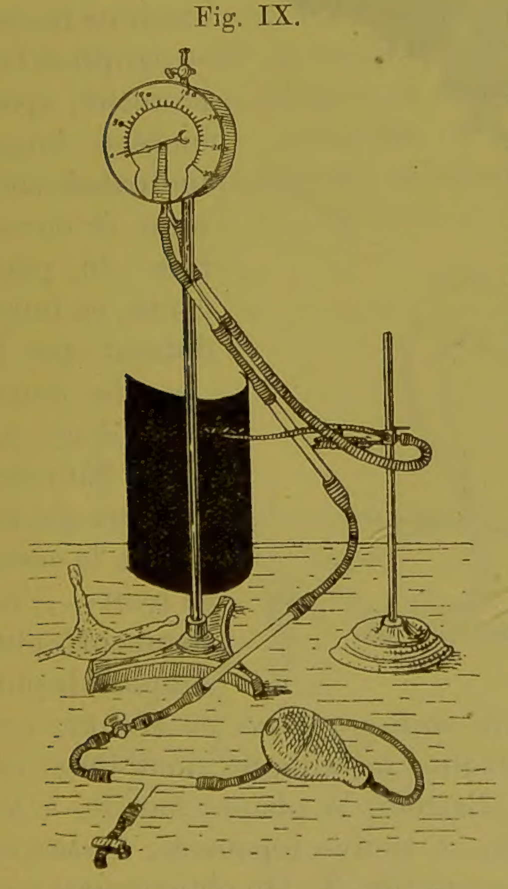
en présence d'une stase veineuse dans le foie, dans les reins, dans la muqueuse intestinale, et de ses conséquences, qui se traduisent par de l'hydropisie, états pathologiques que l'on rapporte avec raison à une action insuffisante du coeur droit (von Basch), on peut améliorer l'état du malade par l'emploi d'agents chimiques dont l'action directe sur le coeur et les vaisseaux est nulle ou peu prononcée. Dans ces conditions, les médicaments tels que l'iodure de potassium, qui améliorent d'une manière générale la sécrétion de la lymphe et la circulation des liquides dans l'organisme, les diurétiques, tels que la caféine et les substances du même genre, peuvent produire des effets tout aussi salutaires. C'est ainsi que, pour employer une comparaison plastique de B. Paul, dans un polder inondé l'ouverture des écluses peut débarrasser le terrain de l'eau qui s'y trouve en excès, tout aussi bien que les réparations faites pour réparer les dégâts de la pompe centrale, qui est en même temps aspiratrice et à pression, et qui se trouve placée au milieu du polder. Plus tard nous verrons que ce processus est extrêmement simple, du moment que l'on considère la pression osmotique comme un facteur nécessaire à la circulation du sang (Koranyi). Cependant, a côté des vrais hématokinétiques, des diurétiques et des médicaments qui accélèrent la circulation des liquides dans les tissus, à côté des remèdes pharmacothérapeutiques, il existe toute une série de *méthodes thérapeutiques dont le médecin peut tirer parti pour combattre les troubles circulatoires.* En première ligne, il importe de signaler le *repos*, „quies" et un régime bien réglé, „*diaeta*", ces deux facteurs de guérison si importants dans un grand nombre de maladies („diaeta et quiete plurimi morbi curantur"), mais dont l'action salutaire se manifeste, surtout chez les cardiaques fatigués et surmenés qui, à bout d'expédients, viennent se faire soigner à l'hôpital. Combien de fois n'avons-nous pas vu le simple repos absolu (repos physique et moral) faire disparaître en l'espace de 2 ou 3 jours une cyanose et une dyspnée menaçantes, les phénomènes de stase qui s'étaient déclarés dans les territoires vasculaires les plus divers, sans qu'on eût administré le moindre médicament. Combien de fois n'avons-nous pas pu nous passer de médicaments destinés à tonifier le coeur, en soumettant le malade au repos, après l'avoir placé dans les conditions extérieures les plus favorables. Ne semble-t-il pas paradoxal que la cure de repos, dans laquelle on s'efforce d'éloigner autant que possible tous les excitants, dans laquelle on défend sévèrement au malade tout effort, conduit souvent au même résultat thérapeutique que le traitement préconisé aujourd'hui dans les revues et congrès contre les affections chroniques du coeur et consistant dans l'excitation de la peau par

les *irritants thermiques, chimiques et mécaniques* et dans l'exécution des *mouvements indiqués avec précision?* Cette apparence paradoxale s'évanouit devant la considération que les affections cardiaques qui déterminent les troubles circulatoires diffèrent extrêmement entre elles; qu'en outre le médecin n'a point à combattre des maladies, mais qu'il donne ses soins à des *malades*, c'est-à-dire à des individus qui vivent ou ont vécu dans des circonstances spéciales déterminées. L'efficacité des médications signalées en dernier lieu se conçoit d'autant mieux que les *bains d'eaux-mères chauds*, employés déjà en 1851 et en 1857 par Dufraisse de Chassaigne à *Bagnols de la Lozère* et encore aujourd'hui par les médecins des stations thermales de *Nauheim* et de *Aix-les-bains*, de même que les *bains ferrugineux tièdes riches en acide carbonique*, de même encore que *l'application de froid*, les *frictions* et le *massage de la peau* —, et même les frictions et le tapotement de la peau au niveau du coeur (Lorand) — n'ont en fin de compte pas d'autre effet que d'accélérer la circulation, d'améliorer les échanges nutritifs, d'activer la respiration, de favoriser la vitesse du sang accumulé dans le coeur droit, dans les poumons et dans les veines, et peut-être aussi de permettre au coeur gauche de mieux se remplir (II, 17, 18, 61, 62). Peut-on obtenir le même résultat par le *travail musculaire*, accompli soit au moyen de *l'ascension de surfaces disposées en pente* (cure de terrains, Oertel) soit au moyen de *mouvements de fonds avec résistance* (cure de Schott e. a.) soit au moyen de la gymnastique active et passive, telle qu'elle s'exécute de nos jours par l'„esocardio"; par l'„ergostat" ou dans les Instituts Zander? Oui, du moins jusqu'à un certain point. Il faut pour cela que le travail musculaire soit exécuté systématiquement avec des intervalles de repos convenables. Il faut en outre que le travail se rapporte à des exercices qui exigent des mouvements respiratoires profonds et qui ont été rangés par Lagrange dans le groupe des „*exercices de fonds*". Il faut en un mot que le malade exécute des mouvements, qui renforcent la fonction *respiratoire* sans rendre la respiration haletante; qui ont pour effet *d'abaisser fortement le diaphragme*, de permettre aux poumons de se développer largement et qui sont à même d'accélérer la circulation, sans donner lieu à des palpitations. En effet l'accélération de la circulation a pour résultat immédiat la diminution de la stase. Et si, après le bain, après les exercices gymnastiques on constate une diminution du volume du coeur, pour autant que la percussion nous permet de le démontrer, ce n'est point là une preuve que le coeur lui-même a diminué de volume; cela montre simplement que les poumons se sont mieux dilatés et peuvent mieux se dilater, comme nous l'apprennent d'ailleurs les évaluations spirométriques. Quelque inté-

ressante que soit la thérapeutique générale des troubles cardiaques et circulatoires, je ne puis m'y arrêter plus longtemps; la thérapeutique mécanique et physique n'est pas de mon ressort. Je reviens donc à la pharmacothérapie et pour terminer je fixerai votre attention sur ce fait que dans les cas où nous nous trouvons en présence d'un coeur affaibli et hypokinétique, sans qu'il existe de l'oedème ou des troubles circulatoires, ce ne sont pas seulement les cardiotoniques, mais encore les hématiques, les altérants, les excitants faux et vrais, auxquels nous nous adressons pour atteindre le but thérapeutique poursuivi. Car, ne l'oubliez pas, c'est précisément dans les affections et l'asthénie cardiaques que nos méthodes thérapeutiques échouent fréquemment, que tous nos efforts pour régler les fonctions de l'organe malade sont absolument vains et qu'en définitive, pour adoucir les souffrances du malade, nous en sommes réduits à recourir aux remèdes palliatifs (opium et morphine).

L'étude de ce que nous avons coutume d'appeler l'action physiologique des cardiotoniques, etc., exige naturellement l'emploi des mêmes méthodes et instruments dont on se sert couramment en physiologie. Le cardiographe, le sphygmographe, le manomètre destiné à mesurer la pression sanguine, trouvent ici fréquemment leur application. Dans les expériences instituées chez les mammifères et lorsque nous nous proposons d'étudier les variations de la pression sanguine, nous nous servons du manomètre et du kymographe. De tous les manomètres je préfère celui de VICTOR TATIN, construit comme un baromètre anéroïde et qui marque par le mouvement d'une aiguille sur un cadran, la pression sanguine en millimètres de mercure; cet instrument permet en même temps d'inscrire le nombre et la forme des contractions cardiaques sur un tambour inscripteur grâce au déplacement de l'air (fig. IX). Vous pouvez voir comment fonctionne cet appareil; celui que vous avez devant les yeux est déjà fort ancien et n'a jamais cessé de fonctionner très régulièrement. Maintenant

Fig. IX.

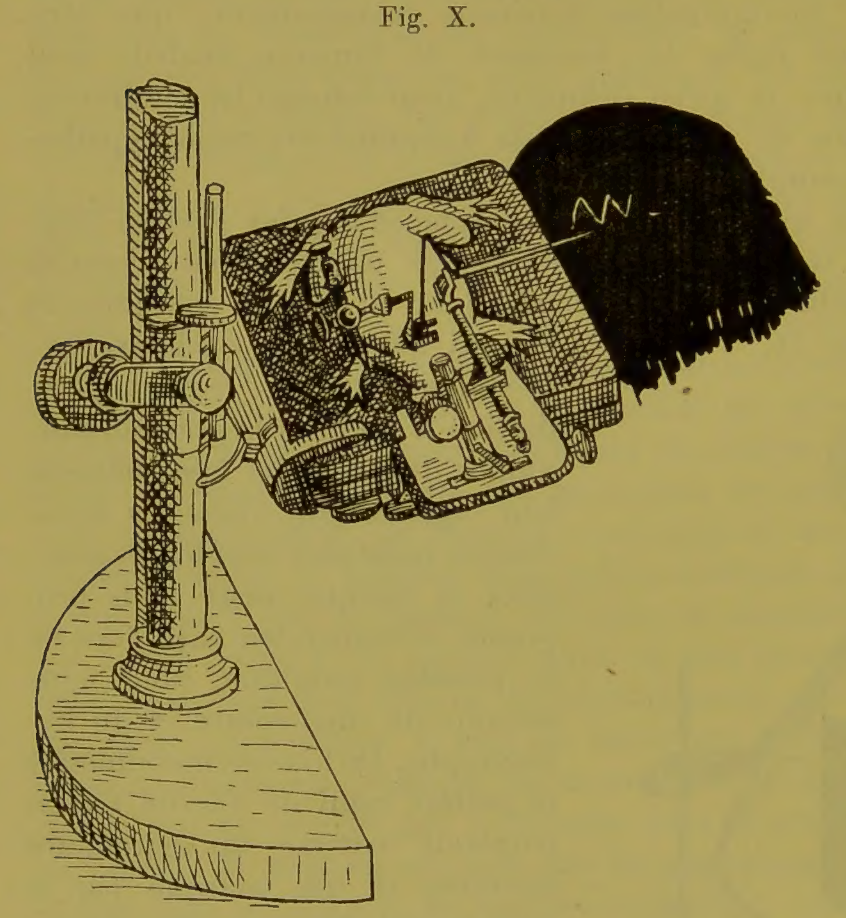


Manomètre et kymographe de VICTOR TATIN.

que j'ai entièrement rempli de liquide (sur l'animal vivant on se sert d'une solution de carbonate de soude à 30°/$_0$) le manomètre et les tubes qui en partent, que j'ai adapté au tube conducteur un ballon en caoutchouc, et que vous pouvez lire sur le cadran la pression à laquelle je soumets le liquide chaque fois que je comprime le ballon, vous pouvez facilement vous rendre compte de la manière dont fonctionne cet appareil. Vous pouvez constater aisément, comment en même temps le tambour enregistreur inscrit les ondulations du liquide contenu dans l'appareil.

Le cardiographe nous permet d'étudier les modifications que subissent les contractions cardiaques sous l'action des médicaments qui circulent dans le sang. Chez la grenouille, dont le coeur, comme chez les mammifères, doit de préférence être examiné in situ — ce qui se fait le mieux, après incision longitudinale du sternum et ouverture du péricarde, en introduisant par la bouche dans l'oesophage un petit bâtonnet de verre qui repousse le coeur en haut —, l'instrument le plus simple et le plus pratique est certainement la *pince cardiographique* de Marey, qui maintient le coeur entre deux plaques métalliques dont l'une est fixe et l'autre mobile. A chaque diastole, la plaque mobile, à laquelle est adaptée un petit levier, se trouve repoussée; à chaque systole elle suit les mouvements du coeur (fig. X). On obtient ainsi une courbe qui représente graphiquement, outre les variations auxquelles est sujet le contenu du coeur, les *modifications de volume du ventricule* et de *l'oreillette*. Veut-on obtenir à la fois le tracé

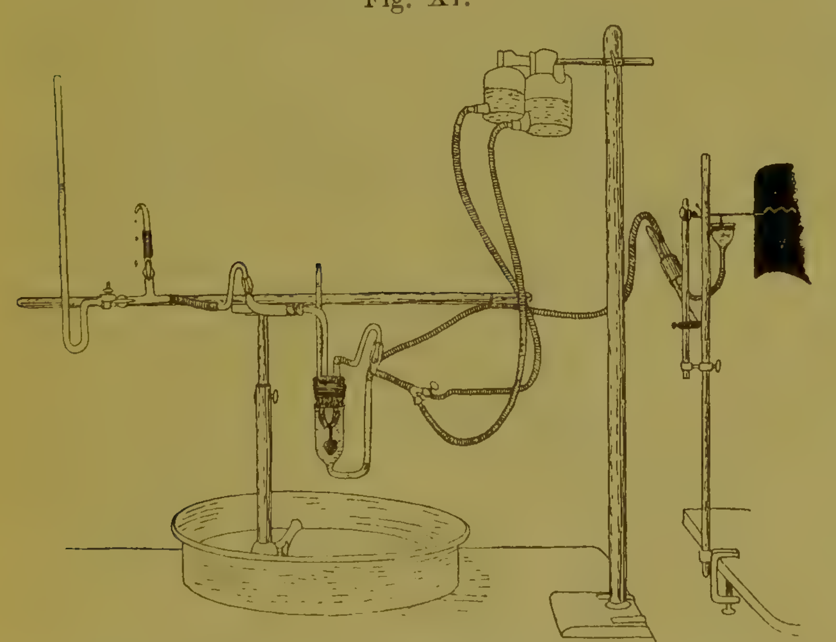
Fig. X.



Pince cardiographique de Marey pour le coeur de la grenouille.

des pulsations du ventricule et de l'oreilette séparément (ou bien, chez les mammifères, des quatre segments cardiaques), on place sur chaque partie du coeur un léger bâtonnet métallique légèrement excavé à sa partie inférieure, de manière que le bord excavé repose sur la surface cardiaque. On adapte ensuite à ces bâtonnets, d'après le procédé connu, de petits leviers, qui inscrivent sur le cylindre noirci les mouvements du bâtonnet. Par ce procédé, ce sont encore avant tout des modifications de volume que représentent les tracés graphiques. Ce n'est pas là le cas avec la méthode par suspension, qui, bien qu'employée déjà par GASKELL, fut appliquée dernièrement par ENGELMANN avec tant d'à propos, et qui a été analysée par lui dans tous ses détails avec tant d'exactitude qu'on peut en toute justice lui donner le nom de méthode par suspension d'ENGELMANN. Les tracés, fournis par ces méthodes, nous représentent *les mouvements successifs des divers segments cardiaques*, sur un cardiogramme qui est à peu près indépendant de l'état de réplétion des cavités cardiaques. La méthode, comme vous savez, est d'une extrême simplicité : on introduit dans la pointe ventriculaire un petit crochet, auquel est attaché un mince cordon; celui-ci est relié à l'un des bras d'un levier de premier genre placé en équilibre, qui s'élève et s'abaisse sous son action. Malgré sa simplicité, cette méthode n'a été employée que très rarement dans les recherches toxicologiques et pharmacothérapeutiques. D'ailleurs, du moment qu'on établit la circulation artificielle, les tracés fournis par cette méthode correspondent aussi surtout aux variations de volume du ventricule.

Fig. XI.



Appareil pour le coeur de grenouille isolé, se contractant librement et traversé par du sang.

Dans toutes ces méthodes, le médicament qu'on se propose d'étudier est introduit dans une veine ou injecté sous la peau et, comme le coeur reste rattaché à toutes les autres parties de l'organisme, les modifications observées sont le résultat final de celles qui se pro-

duisent à la fois dans le coeur, les vaisseaux, le système nerveux central et peut-être dans d'autres organes, sous l'influence du médicament.

Il est donc de la plus haute importance de comparer ces résultats avec ceux que l'on obtient lorsque le médicament vient exclusivement en contact avec le coeur isolé lui-même. Cette comparaison est rendue possible par l'emploi de la méthode bien connue, dans laquelle le coeur isolé, où la vie est maintenue grâce à la circulation artificielle, inscrit ses mouvements ou ses modifications de volume. Cette méthode, qui s'applique aussi bien au coeur de grenouille qu'au coeur de mammifère (NEVILLE, LANGENDORFF, RÜMKE), est due à E. CYON. Un coup d'oeil jeté sur l'appareil (figure XI p. 7) vous donnera, mieux que toute description, une idée de l'appareil. Vous y voyez un coeur de grenouille, isolé à l'instant, qui à chaque diastole se remplit de sang de boeuf dilué chargé d'oxygène (1 vol. de sang de boeuf pour 3 volumes de NaCl à 0,6°/₀), tandis que pendant la systole le sang est chassé à travers des tubes en verre.

Le coeur se trouve lié sur la canule à perfusion de KRONECKER de telle manière que tout le ventricule et une petite partie du bulbe artériel peuvent battre librement. De simples petits flotteurs en verre, fonctionnant à l'instar des membranes valvulaires, empêchent le sang de refluer. Il est facile de mesurer la pression du sang dans le coeur; quant à la vitesse avec laquelle le sang traverse le coeur, elle dépend uniquement de la fréquence des battements cardiaques, à la condition que l'orifice d'écoulement et la hauteur du sang dans le réservoir qui fournit le sang restent au même niveau. Dans ces conditions, il est aisé de déterminer le débit du coeur à chaque contraction (en général on l'évalue pour 10 contractions) et la hauteur à laquelle s'élève le sang à chaque systole. De plus, on pourra déterminer au besoin, en fermant l'orifice de sortie, la pression maximale que peut supporter la surface interne du coeur sans perdre sa contractilité. En outre, la fréquence des contractions cardiaques et les modifications de volume du coeur sont inscrites sur le cylindre noirci. En effet, le réservoir rempli de solution physiologique de chlorure de sodium, dans lequel le coeur se trouve librement suspendu, fonctionne comme un sphygmoscope: l'abaissement et l'élévation de la colonne liquide, qui se produisent respectivement à chaque systole et à chaque diastole, ont pour résultat d'élever et d'abaisser aussitôt le petit levier fixé au tambour inscripteur et se déplaçant à sa surface pendant sa rotation.

Lorsqu'on relie le tube qui amène le sang au coeur avec la canule en V munie de robinets et conduisant à deux réservoirs

différents, on peut à un moment donné faire traverser le coeur par du sang intoxiqué au lieu de sang normal. L'appareil tel qu'il est disposé permet également de faire agir des poisons déterminés sur la surface externe du coeur. Dans l'appareil que vous avez sous les yeux, le réservoir où le coeur isolé se trouve pour ainsi dire suspendu est muni d'un thermomètre, dont la présence est rendue nécessaire par la sensibilité extrême du coeur de grenouille à la température.

Maintenant que je vous ai rappelé brièvement les méthodes physiologiques dont se sert le pharmacothérapeute pour l'étude des cardiotoniques, vous me permettrez de fixer encore votre attention sur un schéma imité de celui de BRUNTON qui vous permet de jeter un coup d'oeil d'ensemble sur les facteurs principaux intervenant pour produire les battements cardiaques et la circulation du sang. En H (le coeur lui-même), dans le muscle cardiaque, nous avons, comme le démontrent si clairement les expériences d'ENGELMANN, une source suffisante des mouvements rythmiques et successifs des divers segments cardiaques. Aussi peut on se demander si l'on a encore le droit d'admettre en Mm l'existence de centres ganglionnaires musculo-moteurs, situés entre les nerfs pneumogastrique et accélérateur d'une part et le myocarde d'autre part. Mais, soit que vous considériez Mm comme des centres ganglionnaires, soit simplement comme des fibres musculaires, le rythme cardiaque se trouve soumis à l'influence directe du vague et du nerf accélérateur, qui tous deux (V et A) proviennent du centre du vague (Vag. C.) situé dans la

Fig. XII.

Schéma de la circulation du sang et de l'innervation cardiaque (en grande partie d'après L. BRUNTON).

moelle allongée et se rendent aux centres ganglionnaires situés dans le coeur. L'excitation des nerfs pneumogastriques, en un point quelconque de leur trajet, diminue la fréquence des contractions cardiaques et arrête le coeur en diastole. Par contre lorsque ces nerfs sont paralysés, les contractions cardiaques sont soustraites à leur action modératrice et deviennent extrêmement fréquentes. L'excitation et la paralysie des nerfs accélérateurs produit évidemment des effets inverses.

Dans le schéma le coeur est représenté comme une seule cavité, qui, en se contractant, chasse le sang dans les carotides, les artères (Art.) et les capillaires (Cap.), de là dans les veines (Ve.), qui conduisent le sang aux poumons (L), où il se charge d'une nouvelle quantité d'oxygène avant de revenir au coeur. Vous savez, que la pression sanguine et la vitesse du courant sanguin ne dépendent pas uniquement de la fréquence et de l'intensité des mouvements cardiaques, mais qu'elles se trouvent aussi sous la dépendance des modifications de calibre des petites artères de la grande circulation. C'est ce qui est indiqué dans le schéma par la voie Vas. N. reliant le centre vasomoteur Vas. C., avec les fibres musculaires à contractilité autonome, contenues dans les parois de ces artérioles.

Les centres qui président aux contractions cardiaques (Vag. C.) et à la répartition du sang (Vas C.) sont d'ailleurs reliés à toutes les autres parties du système nerveux. Afin de ne pas trop compliquer le schéma, on n'a pas indiqué les voies qui relient les centres corticaux présidant aux fonctions psychiques avec le centre du pneumogastrique et le centre vasomoteur. Cependant vous y trouverez en *Zz* celle suivant laquelle se produisent les phénomènes d'excitation et de dépression émotionnelles à la suite d'une excitation des organes des sens. Vous pouvez ainsi facilement vous rendre compte comment l'excitation des nerfs sensoriels peut avoir pour conséquence l'accélération ou le ralentissement des contractions cardiaques et peut modifier le calibre des vaisseaux. En D se trouve représenté un segment de la muqueuse intestinale, pour montrer que l'excitation d'une partie quelconque de la muqueuse intestinale peut modifier par la voie du splanchnique (Sp) — dont les ramifications se trouvent en rapport tant avec le centre vasomoteur qu'avec le centre du vague — la pression et la vitesse sanguines, aussi bien que la fréquence des battements cardiaques. En Hvz sont représentés les nerfs des vaisseaux cutanés; en Hz les nerfs cutanés. Bien qu'appartenant au groupe des nerfs sensoriels, ceux-ci forment toutefois, en leur qualité de nerfs principaux conduisant les sensations douloureuses, des voies spéciales se rendant à Vag. C. et Vas. C.; c'est-à-dire que par cette voie les sensations douloureuses peuvent produire une modification instan-

tanée de la fréquence des battements cardiaques et de la pression sanguine. Enfin en Dep. est indiquée la voie du nerf dépresseur, qui va de la surface cardiaque interne vers Vas C. et Vag. C.; ce qui veut dire que l'excitation centrale du dépresseur détermine l'abaissement de la pression sanguine et qu'en outre, par l'intermédiaire de Vag C. les excitations réflexes partant du coeur peuvent réagir sur ce dernier.

En vous soumettant ce schéma je n'ai en d'autre but que d'insister à nouveau sur certains points capitaux de la physiologie de la circulation, de la plus haute importance pour le pharmacothérapeute qui se propose d'étudier par l'expérimentation et la clinique l'action des médicaments hématokinétiques.

En abordant maintenant l'étude des cardiotoniques, je crois inutile de vous rappeler que cette dénomination s'applique aux médicaments qui renforcent d'une manière durable le travail du coeur, de manière à amender ou à faire disparaître des troubles circulatoires existants. L'amélioration durable de l'effet utile que produit le travail du coeur doit être attribuée, selon toute probabilité, à la *sensibilité que présente le myocarde vis-à-vis de ces substances.* D'autres substances d'usage courant dans la thérapeutique, telles que l'alcool, la spartéine, le camphre, la caféine, rendent les contractions cardiaques plus énergiques et plus rapides; mais leur action est comparable à celle du fouet, qui accélère momentanément la course du cheval fatigué. Elles ne produisent pas cette amélioration durable qui fait disparaître les troubles circulatoires; et, quand ce dernier effet s'obtient à leur aide, il n'est pas la conséquence d'une action directe sur le myocarde, mais de l'influence qu'exercent ces substances sur les organes d'élimination, tels que les reins, ce qui correspond à l'ouverture des écluses, etc. Leur action thérapeutique est indépendante du muscle cardiaque. Au point de vue physiologique les cardiotoniques se distinguent donc par leur *affinité élective vis-à-vis du muscle cardiaque.* Au point de vue chimique ils se distinguent par le fait que leur principe actif appartient au *groupe des glucosides*, c'est-à-dire à ce groupe particulier de substances non azotées qui, traitées par les acides dilués, donnent comme produit de décomposition de la dextrose ou une autre variété de sucre. Est-ce un simple effet du hasard que les substances donnant du sucre par leur décomposition renforcent précisément l'effet utile du travail musculaire du myocarde? Ou bien est-ce le sucre qui constitue dans l'espèce la source du travail? Cette question n'est pas, pour le moment, susceptible d'être résolue d'une manière définitive, et sa solution est certes loin d'être aussi aisée qu'on pourrait le croire au premier abord. En effet, s'il est vrai que tous les cardiotoniques sont des

glucosides, la réciproque ne se vérifie nullement; et jamais notamment, on n'a pu constater jusqu'ici que le sucre lui-même soit doué de propriétés cardiotoniques.

Je crois maintenant à propos de faire d'abord — à l'exemple de Schmiedeberg — une revue d'ensemble des différents cardiotoniques et des principes actifs qu'ils renferment, un véritable „tableau de la troupe".

En première ligne viennent les feuilles de la *digitale pourprée* (Digitalis purpurea) indigène, recueillies au moment de la floraison, dont l'activité est d'ailleurs moindre que celle de la Digitalis nervosa et de la Digitalis ferruginea (Goldenberg). Ces feuilles doivent, comme notre Pharmacopée le prescrit et comme Strahler vient encore de le rappeler récemment, être débarrassées de leurs nervures avant d'être soumises à la dessication. Les feuilles de digitale doivent être fréquemment renouvelées, au moins tous les ans. Un demi-siècle de recherches ardues n'a pas suffi pour amener l'accord entre les nombreux chercheurs qui ont essayé de déterminer les principes actifs de la digitale. Quelque humiliant que soit le fait pour la science, il est indéniable. A ce sujet il existe une divergence d'opinions très marquée entre l'école Française et l'école Allemande. Après de nombreuses tentatives infructueuses, ayant pour but l'extraction des principes actifs des feuilles de digitale, Homolle et Quévenne réussirent enfin à isoler un principe constituant d'une activité très marquée. Homolle lui-même et après lui Nativelle obtinrent ce produit, en traitant les feuilles par le chloroforme, sous forme de *beaux cristaux* auxquels ils donnèrent le nom de *digitaline* (1868). Cette digitaline cristallisée, soluble dans le chloroforme, est, suivant les Français, le *principe actif* des feuilles de digitale; non pas qu'ils considèrent la digitaline comme le principe actif unique, mais comme le principe le plus énergique. C'est un glycoside de composition chimique constante. La digitaline cristallisée fut inscrite dans leur Pharmacopée, honneur qui ne fut pas réservé à divers autres principes extraits des feuilles de digitale, notamment la *digitaline amorphe* soluble dans le chloroforme mais qui ne peut pas être obtenue à l'état cristallin et dont les propriétés physiologiques sont presque identiques à celles de la digitaline cristallisée; la *digitaléine*, glucoside soluble dans l'eau, insoluble dans le chloroforme, dont l'action est deux ou trois fois plus faible; enfin la *digitine*, insoluble dans l'eau et dans le chloroforme et dont l'action ne rappelle en rien celle des feuilles de digitale. Schmiedeberg en soumettant à l'analyse le produit qui se trouve dans le commerce sous le nom de digitaline de Nativelle, constata que ce produit est un mélange de quatre substances différentes: la *digitaline*, glucoside actif, à

peine soluble dans l'eau, cristallisant quelquefois; la *digitaléine*, glycoside très soluble dans l'eau, mais dont l'action physiologique est moins énergique; la *digitoxine*, insoluble dans l'eau, à action très énergique, et qu'il hésita à ranger parmi les glucosides; enfin la *digitonine*, glucoside insoluble dans l'eau analogue à la *saponine* et dont l'action sur le myocarde ne rappelle en rien celle de la digitale. Après la publication de ce travail, dans lequel SCHMIEDEBERG insiste surtout sur l'action physiologique des préparations de digitale et sur leur solubilité dans l'eau, la question parut, durant de longues années, jugée d'une manière définitive. Toutefois ces recherches au moins pour ce qui concerne la digitaline ne méritaient pas l'entière confiance qu'on avait cru pouvoir leur accorder. La digitaline amorphe pure, lancée dans le commerce sous ce nom et préparée par MERCK d'après les indications de SCHMIEDEBERG, ne conserva pas une activité physiologique invariable. Aussi lui adjoignit-on des qualificatifs variables: pure, très pure, allemande, véritable. Il est impossible d'admettre qu'une substance, constituant un corps chimique défini, se comporte de cette manière. D'autre part dans ces dernières années on acquit de plus en plus la conviction que la digitoxine allemande constituait un corps nettement défini, cristallisable, soluble dans le chloroforme, doué d'une activité physiologique énergique (KILIANI, KELLER, etc.); ce corps serait un véritable glucoside, pouvant se décomposer en digitoxigénine et digitoxose. Il existe donc incontestablement de la confusion dans ce chapitre. Votre digitaline, disent les Français aux Allemands, n'est rien autre chose — la preuve en est fournie par le degré de polarisation et le point de fusion — que notre digitaline de NATIVELLE. Votre digitoxine pure est simplement notre digitaléine, que HONDAS a pu isoler à l'état cristallin. Votre digitaléine — comme l'admet d'ailleurs KELLER — est un mélange; et votre digitonine ressemble en tous points à notre *digitine*, qui peut, il est vrai, agir comme angiotonique et trouver ainsi son application en thérapeutique (BEALES), mais qui n'a pas la moindre action sur la fibre cardiaque. La digitaline française = la digitoxine allemande; la digitaléine française = la digitaline allemande; la digitine française = la digitonine allemande. On se perdrait vraiment dans ce dédale de noms servant à désigner des substances identiques. Et il se pourrait même, comme HONDAS le fait remarquer — que la digitaline cristallisée (= digitoxine) et la digitaléine (= digitaline) des Français soient mélangées à des traces d'un glucoside extraordinairement actif, dont l'action énergique dépasse celle des autres glucosides connus de la digitale, autant que l'activité de cette dernière dépasse celle du strophantus. Enfin ne perdez pas de vue qu'on ne possède encore aucune donnée cer-

taine relativement à la forme sous laquelle ces glucosides se trouvent dans la plante, et que la teneur des feuilles de digitale en digitaline (digitoxine) varie de 2, 6 à 6,2 $^0/_{00}$ (Keller). Vous comprendrez facilement, dans ces conditions, les lacunes de l'étude chimique de ce simple, et vous les excuserez en présence de l'immense difficulté des recherches.

Aucune famille botanique n'est plus riche en cardiotoniques que les *apocynées*. C'est à ce groupe qu'appartient le *Strophantus hispidus*, étudié avec le plus grand soin par Fraser. Cette plante, d'où l'on retire un glucoside, la *strophantine*, sert aux Kombés pour empoisonner leurs flèches. A la même famille appartient encore le *strophantus glaber*, contenant également un glucoside, *l'ouabaïne* ou *akocanthérine*. Celui-ci, dont la strophantine constituerait le dérivé méthylique, se rencontre aussi dans l'Akocanthera Schimperi (Gley, Lewin), dont se servent les Somalis pour empoisonner leurs flèches. Le poison employé au même but par les Wakambas, *l'Ukambine*, dont l'action physiologique ressemble en tous points à celle de la digitaline (Paschkis), est aussi fourni par diverses apocynées. A cette famille appartient encore le chanvre du Canada (Apocynum cannabinum), dont les deux glycosides distincts: l'apocynine et l'apocynéine ont été bien étudiés (L. d'Amore). En Amérique cette plante s'emploie comme remède populaire contre l'hydropisie et donne de bons résultats comme diurétique dans les affections cardiaques (Gvozdinsky, Woodhull). A la famille des Apocynées appartiennent encore: le laurier-rose (Nerium oleander), d'où l'on extrait deux glycosides, *la nériine* et *l'oléandrine;* l'oléandre odorant (Nerium odorum), contenant la *nériodorine* et la *nériodoréine*, utilisables en thérapeutique, comme l'ont démontré Oefele et Magnamnimi; le Cerbera odolum, d'où de Vrij extrait la *cerbérine*, étudiée avec tant de soin par Plugge, et trouvée presque identique, au point de vue physiologique, à la *thévétine* (extraite également par de Vrij de la Thevetia neriifolia) et à la *tanghinine* fournie par le Tanghinia venenifera. Ces deux dernières plantes sont aussi des apocynées, de même que la *Vinca* renfermant la *vincine*, et probablement encore la plante qui fournit la matière colorante, d'où l'on extrait *l'échujine* (glucoside extrêmement toxique), retirée par Boehm d'un poison dont certaines peuplades d'Afrique se servent pour empoisonner leurs flèches; sans être identique à la digitaline, ce dernier glucoside rappelle son action par maints côtés. Enfin dans le groupe des Apocynées on trouve encore l'*Urechites suberecta*, plante de la Jamaïque contenant *l'uréchitine* et *l'uréchotoxine*, dont l'action cardiotonique rappelle presque en tous points celle de la digitale (Stockmann).

A la famille des *Renonculacées* appartient *l'hellébore vert* (Helle-

borus viridis), dont le glucoside, *l'helléboréine*, aisément soluble dans l'eau, possède à peu près les mêmes propriétés que les éléments actifs de la digitale, et qui convient à merveille pour les expériences sur les animaux. La même famille botanique fournit un autre cardiotonique, *l'Adonis vernalis*, remède populaire contre l'hydropisie en Russie et en Italie. Nous devons l'étude expérimentale de ce médicament à BUBNOW et CERVELLO; ses propriétés physiologiques et thérapeutiques furent étudiées chez nous par VAN DER LINDEN VAN DEN HEUVEL. CERVELLO parvint à extraire de cette plante *l'adonidine* qui, traitée par les acides, fournit un sucre: $C_5 H_{12} O_5$, l'adonite. D'autres variétés d'adonis, telles que l'adonis aestivalis (ALBERTONI) et l'adonis amurensis (INOKO), grâce à leur teneur en *adonidine* et en *adonine*, trouvent également leur emploi dans les affections cardiaques

Par la beauté de leurs fleurs et par la magnificence de leur port, un grand nombre des plantes que nous venons d'énumérer impressionnent agréablement la vue, au point qu'on pourrait dire d'elles, même sans connaître leurs propriétés cardiotoniques, qu'elles réjouissent le coeur. Ceci s'applique surtout aux cardiotoniques de la famille des *liliacées.* Parmi celles-ci la *scille* (Bulbus scillae), employée depuis de longues années en thérapeutique et connue dans le peuple par ses propriétés diurétiques, mérite de fixer tout d'abord notre attention. Elle renferme divers glucosides analogues aux éléments constituants de la digitale, notamment la *scillaïne*, la *scillapicrine*, la *scillitoxine* (JARMERSTED, MERCK), que les Français désignent respectivement sous les noms de *scilline* (scillinine), scillapicrine et scillamarine. Nous trouvons ensuite dans ce groupe le *muguet* (convallaria majalis), renfermant deux glucosides, la *convallamarine* et la *convallarine*, vantés par GERMAIN SÉE et C. PAUL, essayés chez nous et étudiés par PEL et VAN SPANJE et encore dernièrement préconisés avec insistance par BUSTAMENTE. Enfin nous avons encore dans ce groupe la *tulipe* (Tulipa Gesneriana) et la *Gloriosa superba* renfermant la *tulipine* et la *gloriosine*, substances dont l'étude est encore incomplète.

A côté des liliacées, nous avons *les Cactacées.* Le *cactus grandiflorus*, dont le principe actif est la *cactine*, a donné d'excellents résultats à WILLIAMS et à REYNOLDS dans le traitement des cardiopathies.

L'Erythrophloeum Guinense est une *mimosée*, qui chez les indigènes fait l'office de „ordeal bark" (ceux qui sont accusés de l'un ou l'autre crime sont obligés d'avaler une décoction de son écorce et de subir le „jugement de Dieu", qui démontrera leur innocence en les faisant résister à l'action toxique de ce breuvage). Le glucoside qu'on en extrait, *l'érythrophléine*, est un médicament doué

de propriétés cardiotoniques énergiques. Son action convulsivante, qui la fait rapprocher de la picrotoxine, se perd de plus en plus, depuis qu'elle est obtenue dans un état de plus grande pureté chimique, et en même temps son action cardiotonique se rapproche de plus en plus de celle de la digitale (Brunton, G. Sée, Harnack). La *muawine* est également un médicament qui tonifie le coeur. Toutefois il n'est pas encore certain que la muawa, d'où cette substance s'extrait, appartienne à la famille des mimosées.

Un des poisons de flèche, que l'on connaît le plus longtemps et qui est bien connu dans notre pays, est fourni par une plante de la famille des *Artocarpacées*. C'est l'upas provenant de Java et retiré de *l'antiaris Toxicodendron*. Notre compatriote G. J. Mulder réussit à en extraire un glucoside, *l'antiarine*, et je suis assez heureux d'avoir encore en ma possession une petite quantité d'antiarine préparée par Mulder lui-même et que je mets ici sous vos yeux. Les propriétés cardiotoniques de ce médicament furent reconnues d'abord par Kölliker.

Dans le groupe des cardiotoniques il faut encore ranger *l'Evonymus atropurpureus* (famille des *Célastracées*), qui paraît renfermer à la fois des glucosides purgatifs et cardiotoniques (Meyer); la *Coronilla scorpioïdes* et son glucoside, la *coronilline*, essayée chez les animaux par Schlagden-Hauffen et Reeb, Schmiedeberg, Prévost, Carnot, et chez l'homme par Spillmann et Haushalter; une *papillionacée* croissant en Alsace-Lorraine; enfin la *Periploca graeca* (*Asclépiadée*) croissant dans l'Europe méridionale, qui fut étudiée par Lemon et Bourginsky et qui renferme comme principe actif un glucoside: la *périplocine*.

Comme vous pouvez en juger, le règne végétal — et notez que je ne vous ai pas tout cité — met à notre disposition de nombreux cardiotoniques. Le règne animal semble fournir également des substances, dont les propriétés rappellent celles de la digitale, telles que l'extrait préparé par Fornaca au moyen de la peau et des glandes cutanées du Bufo viridis et du Bufo cinereus, et auquel il a donné le nom de *phrynine*. Cependant le praticien au lit du malade n'est nullement déconcerté par l'embarras du choix. Il reste fidèle à la digitale, le cardiotonique par excellence, dont nous nous proposons d'étudier les propriétés pharmacothérapeutiques remarquables dans notre prochaine réunion.

CINQUANTE-SIXIÈME CONFÉRENCE.

Cardiotoniques. Digitale.

Action physiologique de la digitale chez les mammifères se prêtant le mieux à l'étude après injection intra-veineuse d'une infusion de digitale. Action irritante locale de la digitale et de ses éléments constituants. Expériences de L. TRAUBE. Trois périodes dans l'action de la digitale admises par TRAUBE explicables, conformément aux expériences de CUSHNY et à l'étude du coeur de grenouille isolé, par la sensibilité (excitation ou paralysie) du centre du vague, du centre vaso-moteur, des fibres musculaires des vaisseaux et du myocarde aux principes actifs de la digitale. Sensibilité différente des diverses parties du coeur vis-à-vis de la digitale. Digitale utilisable en thérapeutique exclusivement dans la première période de TRAUBE, les mécanismes régulateurs conservant leur activité; à préferer aux autres médicaments, parce qu'elle agit à la fois comme cardiotonique et angiotonique. Influence de la digitale sur la respiration, sur les centres corticaux et psycho-moteurs, sur les reins, sur la sécrétion glandulaire, sur la température et sur les échanges nutritifs.

Emploi thérapeutique: comme cardiotonique en cas de contraction insuffisante du coeur, lorsque la différence entre la chute du sang artériel et celle du sang veineux est devenue trop petite et pour combattre les conséquences de cet état; en cas de battements cardiaques tumultueux; comme diurétique; comme antipyrétique dans la pneumonie; comme remède externe. Contre-indications et action cumulative.

Mode d'administration. Principes actifs à rejeter jusqu'à nouvel ordre. Infusion de digitale et poudre de digitale. Différences dans le dosage. Doses petites administrées les unes après les autres à court intervalle et fractionnement trop considérable des doses à rejeter. Préparations galéniques de notre Pharmacopée. Teint. de digitale, vinaigre de digitale. Administration sous-cutanée des substances extraites de la digitale.

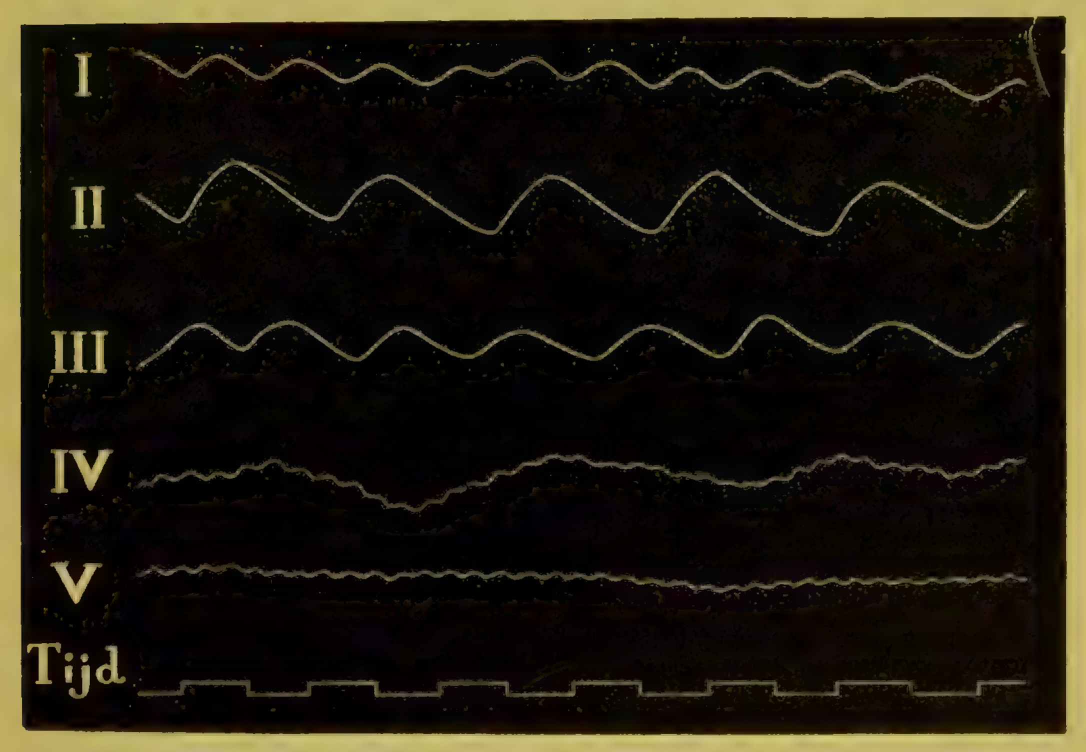
Nous avons à étudier aujourd'hui en première ligne, Messieurs, *l'action physiologique de la digitale*, c'est-à-dire les modifications de la circulation sanguine produites à l'état de santé chez l'animal et chez l'homme par les principes actifs de la digitale circulant dans le sang. Il semble indifférent de se servir, dans ce but, de la digitale en nature ou des éléments constituants extraits de la plante (digitaline, digitoxine, digitaléine). Ces diverses substances exercent, en effet, une action analogue, ne variant qu'au

point de vue de l'intensité. Mais précisément à cause de l'intensité d'action extrêmement variable des diverses préparations, et aussi parce que la solubilité dans l'eau, l'alcool, le chloroforme, diffère beaucoup d'une substance à l'autre, il est préférable, au moins dans les expériences instituées chez l'homme et chez les mammifères, d'employer la digitale en nature sous forme d'infusion. Cette infusion sera, de préférence, injectée directement dans les veines, non pas qu'après l'administration par voie interne ou sous-cutanée l'effet de la digitale ou d'un de ses principes actifs fasse défaut, mais parce que l'effet obtenu de cette manière *ne doit pas nécessairement dépendre d'une manière exclusive* de la circulation des principes digitaliques dans le sang. C'est qu'en effet la digitale et les glucosides qu'elle renferme sont douées de *propriétés irritantes locales très marquées*, tellement marquées que la digitale s'employait autrefois à l'extérieur comme *contrastimulant* dans le traitement des plaies et des ulcères; que plus tard Otto, Pel et van der Heide, en injectant sous la peau le glucoside lancé à cette époque dans le commerce par Merck sous le nom de digitaline, constatèrent toujours une *élévation de la température* (1 à $1^{1}/_{5}{}^{0}$ C.) tant chez l'homme que chez l'animal; enfin, que Kaufmann observa, après injection hypodermique de digitoxine, la *suppuration* en l'absence de tout micro-organisme. Cette action irritante est tellement marquée que l'administration interne peut donner lieu aux *vomissements* et à la *diarrhée*, symptômes dépendant d'une légère inflammation de la muqueuse gastro-intestinale; aussi la digitale, avant qu'on eût reconnu ses propriétés cardiotoniques, était employée comme émétique et comme cathartique (Brunton, Jourdan). Ces propriétés irritantes locales (que la digitaline allemande a perdues en grande partie pendant ces dernières années) peuvent déterminer des modifications de la circulation d'ordre réflexe, qui pourraient en imposer pour des effets généraux consécutifs à la résorption du médicament, ou bien qui peuvent obscurcir plus ou moins le tableau de cette action générale. C'est pour ce motif que l'injection intraveineuse constitue le meilleur mode d'administration, lorsqu'on cherche à établir par voie expérimentale la nature de l'action éloignée. Pour justifier cette manière de voir, nous pourrons invoquer en outre l'opinion de Deucher, qui prétend que la digitale et ses principes actifs sont altérés par le suc gastrique et que leur action se trouve ainsi affaiblie, mais cette assertion est en contradiction flagrante avec les recherches de Laverman, qui retrouva, dans le contenu stomacal et intestinal, la digitoxine avec ses réactions chimiques caractéristiques. La nécessité de procéder par voie intraveineuse dans ces recherches expérimentales a d'ailleurs été reconnue, déjà il y a 70 ans, par Pearson, qui injecta

dans la veine jugulaire d'un chien une infusion de digitale. Elle a aussi été comprise par L. TRAUBE qui, dans une série d'expériences classiques, devenues célèbres, a jeté les bases de nos connaissances relatives a l'action de la digitale. Sans m'arrêter aux expériences instituées sur eux-mêmes par HAHNEMANN et JÖRG, qui ingérèrent les feuilles de digitale, je passe directement à la description de l'action de la digitale chez le chien, telle que TRAUBE l'a établie par ses recherches. TRAUBE s'adressa de préférence au chien pour ces expériences, parce que, de tous les mammifères qui se prêtent aux recherches expérimentales se rapportant au coeur, c'est le chien qui se rapproche le plus de l'homme sous le rapport de la fréquence du pouls et parce que le tonus du vague est bien développé chez cet animal.

TRAUBE distingue trois périodes dans l'action de la digitale chez le chien. La première est caractérisée par un pouls rare, fort, dur.

Fig. XIII.
Influence de la digitale sur le coeur des mammifères.
1ère période de l'action de la digitale.



I. Tracé normal (obtenu au moyen du kymographe).
II. Après injection intraveineuse d'une infusion de digitale.
III. Immédiatement après une injection hypod. de sulfate d'atropine.
IV. Quelques minutes „ „ „ „
V. Après des injections intraveineuses répétées de digitale.
Tijd = Temps.

Je vous mets sous les yeux une courbe, provenant d'un chien de 4 kilogr. (fig. XIII, I), chez lequel le coeur battait 16 fois en 10 secondes et la pression sanguine était de 130—140 Mm. de mercure, avant qu'on lui eût injecté une infusion de digitale dans la

veine fémorale. Sous l'influence de cette injection (fig. XIII, II) la fréquence des battements tombe à 5 en 10 secondes; le *nombre des pulsations se trouve donc réduit au tiers.* La pression sanguine, au lieu de 130—140, atteint 170—186, *s'accroît donc de 20°/₀.* Les caractères du pouls sont ceux du *pouls fort véritable.* Les courbes, correspondant aux pulsations diminuées en nombre, s'élèvent plus verticalement et sont au moins deux fois plus élevées qu'avant l'injection.

Ce tracé du *pouls lent et fort*, dont l'on obtient également un tracé bien distinct en explorant l'artère non ouverte au moyen du tonographe de Hürthle (Fraenkel), vous rappelle immédiatement un autre tracé de pouls lent et fort; c'est exactement celui qui correspond aux modifications de la circulation observées après *excitation* du bout périphérique du nerf *pneumogastrique.* Eh bien! cette identité des tracés n'est pas une identité apparente; le pouls lent et fort qui s'observe chez l'animal sain après 'administration de la digitale (premier stade de Traube) est en effet l'expression d'une excitation des nerfs pneumogastriques. Si au moment où se produit cette onde pulsatile lente et forte, l'on coupe au niveau du cou les nerfs pneumogastriques isolés à l'avance, ou bien mieux encore (pour éviter l'excitation mécanique produite par la section, excitation que l'on doit laisser passer avant de pouvoir observer les effets de la section) si l'on recourt à un agent chimique paralysant l'appareil d'inhibition des contractions cardiaques, constitué par les terminaisons des nerfs vagues, le pouls lent et fort disparaît comme par enchantement. Voici le tracé du pouls chez le même animal après injection d'atropine (fig. XIII, III en IV); au bout de quelques minutes, le chiffre des battements cardiaques atteint 32 en 10 secondes. Comparée à la normale, la fréquence des contractions cardiaques se trouve doublée, tandis qu'elle est cinq fois plus considérable que celle qui s'observe sous l'influence de la digitale. Le pouls fort, de même que l'ascension brusque de la courbe, ont fait place à un pouls modérément fort, normal. L'injection répétée d'une infusion de digitale dans le sang (V) n'est plus capable de déterminer le ralentissement du pouls.

A quelle cause faut-il rattacher *l'élévation de la pression sanguine*, qui se manifeste par la dureté du pouls, si facile à reconnaître au sphygmomanomètre ou même à la simple palpation? Est-elle la conséquence de l'allongement de la pause diastolique, et résulte-t-elle simplement du fait que le coeur se remplit et se vide d'une manière plus complète? Il est probable que non, et certainement la cause indiquée n'est pas la seule. Les observations de Blake et Fothergill, les expériences d'Ackermann ont pour la première fois mis en lumière l'intervention du *rétrécissement des petites artères*

dans l'élévation de la pression sanguine produite par la digitale. Après eux, divers auteurs, parmi lesquels je citerai TALMA, BRUNTON, KOBERT, GASKELL, FRANCK ont reconnu les propriétés angiotoniques de la digitale. Les expériences instituées sur des organes isolés; la détermination de la vitesse circulatoire des liquides à travers les vaisseaux chez la grenouille après ouverture du coeur; enfin, le fait que durant l'arrêt du coeur produit par la digitale chez les mammifères, la pression sanguine s'abaisse beaucoup moins que chez un animal normal où l'excitation des pneumogastriques a déterminé l'arrêt du coeur pendant le même temps, tels sont les arguments qui démontrent la réalité du rétrécissement des vaisseaux. Aussi ne comprend-on pas pourquoi SCHMIEDEBERG invoque toute une série d'expériences pour diminuer l'importance de cette action angiotonique. En effet, comme elle dépend en grande partie d'une excitation directe des fibres musculaires des vaisseaux, elle est en parfaite harmonie avec sa théorie, d'après laquelle l'augmentation d'énergie du myocarde — c'est-à-dire l'excitation des fibres musculaires du coeur lui-même — constitue le phénomène capital de l'action de la digitale. SCHMIEDEBERG s'efforce d'expliquer l'élévation de la pression sanguine uniquement par l'accroissement de l'énergie cardiaque. La démonstration me semble aussi peu convainquante que celle de BRUNTON qui attribue, au moins en partie, le ralentissement du pouls au rétrécissement des petits vaisseaux. La diminution de calibre des ceux-ci est due, sans conteste, à *l'excitation du centre vaso-moteur* (GOUVAT) et surtout à la *contraction des fibres musculaires de la paroi vasculaire.*

Excitation énergique du centre du pneumogastrique, en même temps qu'*excitation très modérée du centre vasomoteur*, et *excitation indéniable des fibres musculaires des vaisseaux*: telles sont les modifications qui pendant la *première période de l'action de la digitale*, donnent lieu à la production du pouls lent, fort et dur.

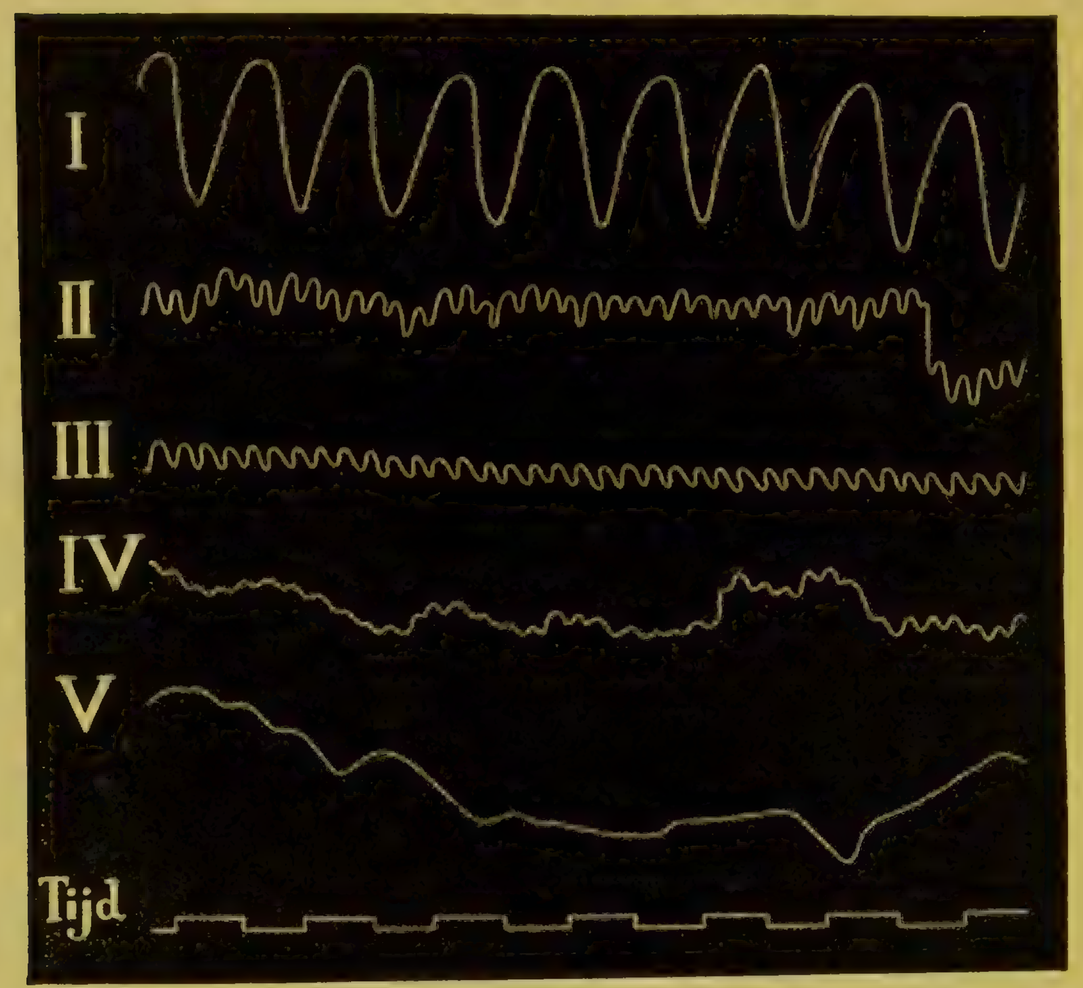
A la *deuxième période* après l'administration d'une dose unique considérable ou de doses successives, on observe une modification en sens inverse: de la fréquence du pouls. Le pouls devient *accéléré*, même très accéléré; les fortes ondes pulsatiles disparaissent pour faire place à des pulsations d'une *ampleur modérée.* Cette modification de la courbe se trouve représentée dans la figure XIV.

Chez un chien de 42 kilogrammes, dont la pression sanguine mesure 120 millimètres, on injecte dans la veine fémorale 10 cc. d'une infusion de digitale. Quatre minutes après l'injection la pression sanguine était de 160, 8 minutes après elle atteignait 200, 15 minutes après 240 à 280 millimètres de mercure (fig. XIV, I). Subitement vous voyez le pouls lent faire place à un pouls extrêmement fréquent, tel qu'on l'observe après la section des nerfs

pneumogastriques ou après l'administration de l'atropine; bref, il semble que les nerfs pneumogastriques aient cessé d'exercer leur action modératrice sur les contractions cardiaques (fig. XIV, II, III). Malgré cela la *pression sanguine reste élevée*, elle s'élève même dans

Fig. XIV.

Action de la digitale sur le coeur des mammifères. Ie, IIe en IIIe stade de l'action de la digitale (d'après TRAUBE).



I. 5	minutes	après l'injection	intravein.	d'une inf.	de digitale	Ir stade.
II. 18	,,	,,	,,	,,	,,	IIe ,,
III. 20	,,	,,	,,	,,	,,	
IV. 21	,,	,,	,,	,,	,,	IIIe ,,
V. 22½	,,	,,	,,	,,	,,	

Tijd = Temps.

une certaine mesure. Les nerfs pneumogastriques sont-ils réellement paralysés, comme l'admettait déjà TRAUBE, et l'excitation de ces nerfs a-t-elle fait place à la paralysie? Au premier coup d'oeil les phénomènes observés plaident en faveur de cette manière de voir. Seulement l'accélération et l'intensité des contractions cardiaques sont plus marquées qu'après la section des vagues; bien plus, comme le signalait déjà ACKERMANN, ce *deuxième stade dans l'action de la digitale s'observe même après l'emploi préalable de l'atropine.* On est donc forcé d'admettre que les phénomènes observés ne

résultent pas exclusivement de ce que les forces inhibitrices ont cessé d'agir sur le coeur. FRANÇOIS FRANCK pense qu'il faut attribuer les phénomènes de la deuxième période à une excitation des nerfs accélérateurs, à une suractivité des appareils excitomoteurs du coeur lui-même; cette hypothèse est peu probable, au moins pour ce qui concerne les centres des nerfs accélérateurs. A mon sens, CUSHNY a trouvé l'interprétation véritable des phénomènes observés, grâce aux expériences qu'il a instituées chez les mammifères sur le coeur isolé, mis en rapport par divers points avec des appareils enregistreurs. Il résulte de ces expériences que l'accélération et l'intensité plus grandes des contractions cardiaques sont l'expression d'une *excitation directe de la fibre cardiaque*, excitation qui ne peut se manifester que lorsque les forces inhibitrices ont cessé d'agir. De même le coeur de grenouille isolé, se contractant librement et alimenté artificiellement par du sang mélangé de digitale, montre dès le début une accélération et une intensité plus grandes des contractions. Depuis dix ans cette expérience a été répétée dans mon laboratoire un grand nombre de fois; le coeur ainsi préparé est soustrait à l'action du vague, de sorte que jamais, dans ce cas, on n'observe le premier stade de TRAUBE. Les contractions si fréquentes et si énergiques que l'on constate pendant ce deuxième stade et qui dépendent de l'excitation du myocarde, expliquent parfaitement la persistance de l'élévation de la pression sanguine. En supposant même que le centre vaso-moteur soit complètement paralysé, ce qui pourrait se produire à cette période, le système vasculaire ne se remplit pas moins, grâce à la succession rapide des contractions, d'une masse de sang assez considérable. C'est que l'excitation des *fibres musculaires des vaisseaux*, *de même que* celle du *myocarde*, *persiste d'une manière continue*. Dès lors la pression sanguine doit forcément se maintenir à un niveau élevé.

A toute évidence cette *deuxième période*, pendant laquelle le centre du vague et probablement aussi le centre vaso-moteur sont paralysés, est déjà la manifestation d'une *intoxication grave*. Par une transition insensible, elle fait place à la *troisième période*, que CUSHNY considère comme la prolongation de la deuxième et nullement comme étant distincte de celle-ci. A ce stade l'on remarque des pulsations groupées, *irrégulières*, *inégales* (fig. XIV, V). *L'énergie des contractions cardiaques diminue notablement*, la *pression sanguine s'abaisse*; les quatre segments cardiaques ne se contractent plus d'une manière isochrone, les systoles ventriculaires ne déterminent plus la progression du sang; le délire cardiaque se produit (fig. XIV : V) et finalement les ventricules s'arrêtent en diastole. La cause de cette *arythmie*, de cette asystolie, doit être cherchée dans l'action toxique de la digitale. L'excitation, atteignant son maximum, a

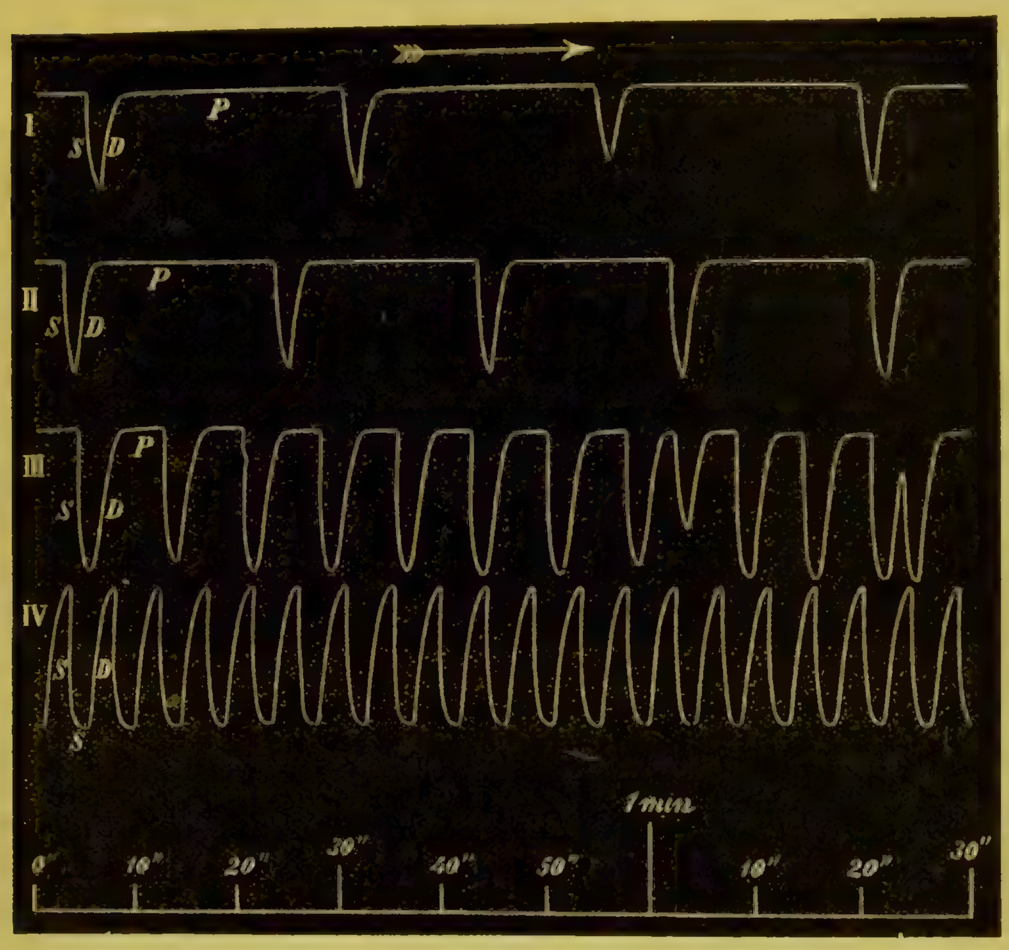
produit le *tétanos* suivi d'épuisement immédiat; et comme les fibres musculaires des petites artères sont encore toujours rétrécies, et que, par suite, le sang reflue vers le coeur sous une pression de plus en plus forte, le coeur se remplit de sang; c'est ainsi qu'au moment de l'*arrêt* définitif du coeur celui-ci, rempli de sang, se trouve en *diastole* ou dilaté. L'arrêt du coeur marque le moment de la mort de l'animal en expérience. En effet, s'il semble possible de réveiller les contractions cardiaques en faisant traverser la coeur par du sang frais non intoxiqué, l'animal lui-même, par suite de la lésion profonde des centres médullaires, paraît ne pas pouvoir être rappelé à la vie.

La *sensibilité du myocarde vis-à-vis de la digitale*, que TRAUBE déduisit le premier des phénomènes qui caractérisent le troisième stade, *se manifeste donc à peine chez les mammifères durant le premier stade.* ROLLESTON et CUSHNY, il est vrai, lui attribuent la plénitude plus grande et la durée plus forte de la systole, ainsi que le relâchement moindre qui s'observe durant la diastole. Mais ces phénomènes sont loin d'être constants et à cette période l'excitation des nerfs vagues et de leur centre est tellement marquée, qu'elle met presque totalement dans l'ombre l'action directe sur le muscle.

Ce n'est qu'à la *deuxième période* que cette *action musculaire directe* se manifeste avec netteté. Si l'on veut se rendre un compte exact de celle-ci, il importe avant tout d'étudier les *modifications que présente*, *sous l'influence de la digitale, le coeur de grenouille isolé complètement et se contractant librement.* C'est dans ce but que je vous soumets le tracé représenté dans la fig. XV.

Le ventricule du coeur isolé, comme vous pouvez le voir en I, se contracte régulièrement, mais lentement, les pauses sont prolongées et bien marquées. A un moment donné l'on remplace le sang normal par du sang chargé de digitaline (1: 10000). Déjà au bout de 2,20'' — et ce temps serait encore plus court si le sang chargé de digitaline n'était pas obligé de parcourir un trajet assez long avant d'arriver au coeur — la fréquence des contractions est notablement augmentée et la durée de la pause diminuée. Mais, après 7 minutes, la fréquence se trouve triplée (13 au lieu de 4) et quintuplée au bout de 15 minutes (19 à 20 au lieu de 4). Si vous comparez les tracés I et IV, vous constatez que dans ce dernier la pause a totalement disparu; en même temps vous voyez que chaque révolution cardiaque, qui en I et II vous montre par sa figure ressemblant à la lettre V de l'alphabet, c.-à-d. par l'acuité de son angle; que la diastole succède immédiatement à la systole, se transforme en III et surtout en IV et est constituée par une ligne descendant d'une manière plus lente et, devenant

Fig. XV.
Action du sang chargé de digitaline (1 : 1000) sur le coeur de grenouille isolé, à la temp. de 13° C.



I. Normal.
II. 2,20″ après le passage du sang chargé de digitaline.
III. 7,45″ id. id.
IV. 15,53″ id. id.

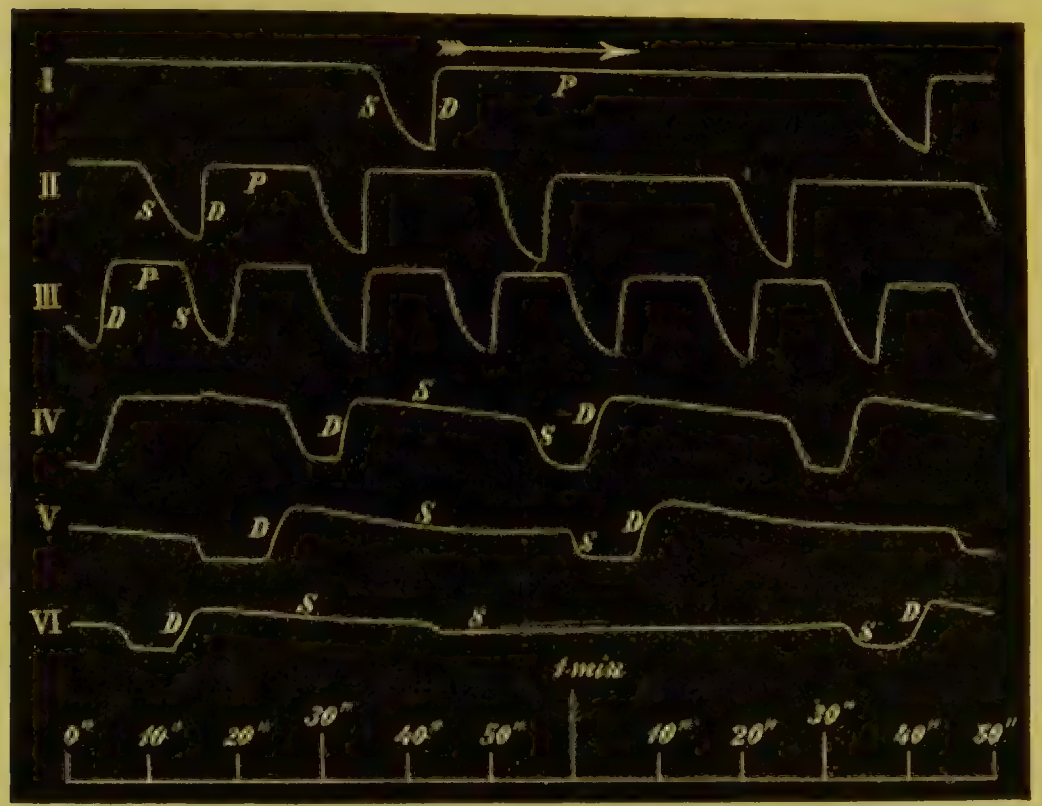
horizontale pendant un court trajet, pour remonter ensuite. Cette transformation, par laquelle la figure de la lettre V se perd, montre que la systole est notablement prolongée comparativement à la diastole. Vous voyez donc dans ces tracés que la digitale agit non seulement comme un fouet, qui accélère le nombre des contractions du ventricule, mais aussi comme un excitateur qui prolonge la durée de chaque systole. En outre l'aspect de la courbe démontre déjà d'une manière assez nette l'énergie plus grande des contractions considérées isolément. Cette dernière particularité est encore beaucoup mieux mise en évidence par la courbe suivante, qui montre le débit du coeur de grenouille se contractant librement à la température de 4° C. et traversé par du sang chargé d'helléboréine (1 : 2000).

Il est clair que le débit ne peut pas augmenter dans la même proportion, que nombre des contractions cardiaques; pourtant de 100 il est

porté à 117, ce qui constitue toutefois une augmentation assez considérable. La courbe tout entière de la digitaline, ainsi que les trois premiers segments de la courbe représentant l'action de l'helléboréine

Fig. XVI.

Action du sang chargé d'helléboréine (1 : 2000) sur le coeur isolé de grenouille à la température de 4° C.



	Nombre des contractions.	Débit du sang.
I.	2	3,4 c.c (10 contractions).
Sang chargé d'helléboréine.		
II. après 15′	5,4	3,8 „
III. „ 18′	7	4 „
IV. „ 41′	3 à 4	3,6 „
V. „ 49′	2,5	3 „
VI. „ 57′	1,2	1,8 „

(fig. XVI: I, II, III) correspondent donc à la période d'excitation, à *l'action utile de la digitale* sur le coeur isolé, action qui consiste en *l'augmentation de la force et de la fréquence* des battements cardiaques et qui, en l'absence de centre vasculaire ou de fibres des vaisseaux, a pour effet d'élever la pression du sang dans un système de tubes fermés à parois non élastiques. La connaissance de cette action, qui constitue, si l'on veut, *le premier stade de l'influence directe de la digitale sur le coeur isolé ou sur le myocarde*, éclaire d'une vive lumière l'interprétation, que nous venons de donner du deuxième stade de Traube chez le mammifère, dont le coeur est laissé en place. Tout aussi insensiblement que chez ce dernier

le deuxième stade fait place au troisième, l'excitation du myocarde de la grenouille ou, si vous le voulez, le premier stade fait place au *deuxième* (troisième stade de Traube chez les mammifères), dans lequel l'on peut reconnaître une modification évidente dans la révolution cardiaque allant de pair avec la perte de plus en plus complète de l'effet utile du travail accompli par le coeur. La fig. XVI, IV nous permet de suivre cette modification dans tous ses détails. Elle consiste dans ce fait, que *les contractions cardiaques successives ne sont plus séparées par une pause.* Chacune des révolutions cardiaques fait aussitôt suite à la suivante; à peine la diastole est-elle finie que la systole (S) commence. La ligne, qui sépare deux contractions cardiaques successives, n'est plus horizontale; dès le début elle descend obliquement, ce qui indique que la systole a débuté, et, au lieu de durer 7 à 8 secondes comme dans les tracés I, II, III, elle dure 30 secondes (tracé IV), 40 secondes (tracé V); dans le tracé VI la durée se prolonge même au-delà de une minute et demie. Si l'on en excepte le court moment correspondant à la diastole (D), qui toutefois est également un peu prolongée (2 à 3 secondes au lieu de 1 seconde), le *myocarde se trouve à l'état de contraction permanente;* celle-ci s'accomplit en deux (tracés IV et V) et même en trois temps (VI). Pendant tout ce temps, *le coeur est vide de sang;* il reste dans cet état, lorsque la pression sous laquelle le sang pénètre dans le coeur est inférieure à une certaine limite. Alors le *coeur s'arrête définitivement en systole,* ne reçoit plus de sang dans ses cavités et a *perdu totalement son effet utile.* Mais si l'on augmente brusquement la pression du sang arrivant au coeur, on observe une distension cardiaque de courte durée, une diastole, à laquelle succède immédiatement une systole prolongée. Lorsque la pression sanguine est dès le début assez élevée, l'arrêt du coeur a lieu, non pas en systole, mais en diastole. D'après François Franck et les auteurs français, auxquels je me rallie pleinement, le *muscle cardiaque devient le siège d'une contraction tétanique*, il est absolument dur, rigide, et est finalement envahi par la rigidité cadavérique, tout comme on l'observe après l'action des excitants électriques. L'interprétation de Schmiedebrrg, qui voit dans ces phénomènes l'expression d'une élasticité plus grande du muscle, me paraît beaucoup moins acceptable. Ce dernier stade de l'action de la digitale, étudiée sur le coeur isolé, est donc le véritable pendant de la troisième période de Traube, telle qu'elle s'observe chez les mammifères en l'absence de toute mutilation. Dans les deux cas, on observe des contractions inégales, de fréquence décroissante, souvent aussi des contractions tétaniques irrégulières et sans effet utile. Il importe encore de signaler que si, à l'exemple de Schmiedeberg et de beaucoup

d'autres auteurs, on *applique la digitale directement sur la surface cardiaque, le dernier stade se produit pour ainsi dire d'emblée;* l'accélération et l'augmentation d'intensité des contractions cardiaques échappent presque totalement à l'observation, tandis que des *mouvemente péristaltiques*, dus à ce que par moments quelques gouttes de sang pénètrent encore dans le coeur, semblent accompagner le tétanos du myocarde.

Des deux coeurs de grenouille, mis simplement à nu et sur lesquels j'appelle votre attention, le premier nous montre des ondes péristaltiques beaucoup plus accusées que le second. Sur le premier, j'ai laissé tomber quelques gouttes d'une solution d'helléboréine; chez le second, le coeur a été mis à nu après qu'on lui eût injecté l'helléboréine sous la peau. Les deux animaux n'ont d'ailleurs subi aucune mutilation; le coeur est encore en relation avec le cerveau et la moelle épinière; chez tous deux se produit aussitôt l'arrêt systolique, le tétanos du ventricule, sans que ce phénomène ait été précédé de l'accélération et du renforcement des contractions cardiaques.

Dans toute *la série des modifications, que le coeur de mammifère et le coeur de grenouille présentent sous l'influence de la digitale*, on reconnaît donc à toute évidence le rôle de la *sensibilité du coeur lui-même* ou de la *fibre cardiaque* à l'action de ce médicament.

Lorsque le *coeur seul* vient en contact avec la digitale, comme c'est le cas dans les expériences instituées sur le coeur isolé de grenouille que l'on fait traverser par du sang chargé de digitale, il accomplit *plus de travail dans l'unité de temps et en même temps un travail plus efficace.* Mais lorsque *l'animal n'a subi aucune mutilation*, la digitale peut exercer tout aussi bien son action sur le centre du vague que sur le centre vasomoteur et les fibres musculaires des vaisseaux, lesquels sont tout aussi bien sensibles à son action que le muscle cardiaque lui-même. On ne peut donc plus, il me semble, se rallier à l'opinion de Schmiedeberg, qui attribue, même dans ce cas, l'effet produit exclusivement ou de préférence à l'action musculaire. Dans ces conditions, *le premier stade de* Traube, le stade où se manifeste à l'évidence une énergie plus grande des appareils d'inhibition et le rétrécissement des artérioles, par lesquels tous les phénomènes observés s'expliquent aisément, ce stade, dis-je, est le seul, qui *témoigne* d'une amélioration véritable du travail du coeur. Dans le deuxième stade, lorsque l'action musculaire se manifeste et que la fréquence des contractions cardiaques augmente, on peut encore, il est vrai, parler d'un *travail plus considérable*, dont l'effet utile est plus grand, *mais ce phénomène se produit uniquement aux frais de la paralysie des nerfs vagues*, qui n'exercent plus leur action régulatrice

sur les contractions cardiaques. Bien plus, cette suppression de l'action régulatrice est d'autant plus préjudiciable au travail du coeur que les diverses parties du coeur, soustraites à l'action des pneumogastriques, peuvent se contracter maintenant irrégulièrement et séparément contrairement à leur rythme habituel, tout comme cela s'observe lorsqu'on excite simultanément par l'électricité diverses parties du coeur (Fischel). Depuis tout un temps au lit du malade aussi bien que dans le laboratoire, on s'est préoccupé de la question de savoir si toutes les parties du coeur sont également sensibles à l'action de la digitale. L'assertion d'Openchowski, d'après laquelle le coeur droit serait insensible à l'action de la digitale, fit sensation, mais fut démentie de divers côtes. Les meilleures recherches instituées dans ces derniers temps (celles de Franck et de Cushny) prouvent l'inexactitude de cette assertion. Pendant le *premier stade de* Traube, ces auteurs n'ont pu constater *aucune différence entre les coeurs droit et gauche* au point de vue de la sensibilité à l'action de la digitale. Si dans le territoire des vaisseaux pulmonaires, la pression sanguine ne s'élève pas toujours autant que dans le domaine de la grande circulation, il faut attribuer ce fait à ce que les fibres musculaires des vaisseaux sont moins développées et moins sensibles dans le premier domaine vasculaire. Ce n'est que *pendant le dernier stade que les coeurs droit et gauche ne se contractent plus au même moment, ni avec la même énergie.* Déjà au deuxième stade on peut observer un rythme irrégulier dans les contractions des oreillettes et des ventricules, de sorte que des irritations venant de l'oreillette renforcent la contraction du ventricule ou inversement suspendent celle-ci par interférence. Mais c'est là déjà une introduction au stade d'arythmie, c'est l'expression d'une *action toxique*, que le thérapeute redoute et qu'il tâche d'éviter. Celui-ci cherche avant tout à *augmenter l'effet utile des contractions cardiaques* et ce but ne peut *être atteint que dans le stade où les divers segments cardiaques, soumis à la domination énergique du centre du vague, travaillent de concert dans une parfaite harmonie.* On ferait preuve de parti pris, si l'on déniait à la sensibilité du myocarde vis-à-vis de la digitale toute part dans la production des phénomènes qui s'observent au premier stade; mais cette part ne peut occuper que les derniers plans. Aussi l'opinion première de Traube se rapproche certes beaucoup plus de la vérité que celle de Schmiedeberg. Il est incontestable que l'action de la digitale sur le coeur des daphnies et sur les coeurs d'embryons, où les ganglions nerveux et les nerfs font défaut, doit être attribuée exclusivement à l'action sur le myocarde (Bandler, Pickering). Mais il est tout aussi certain que chez les mammifères, comme Ph. Knoll l'a démontré, on peut voir se produire, sous l'influence de l'excitation

du nerf vague des contractions rythmiques dans les veines qui débouchent dans le coeur, contractions qui, conformément à la théorie d'ENGELMANN, constituent une impulsion rythmique pour l'oreillette et le ventricule. *Dans l'action de la digitale interviennent donc aussi bien les mécanismes nerveux régulateurs du coeur que les muscles du coeur lui-même, aussi bien les muscles des artérioles que les mécanismes nerveux régulateurs de la pression sanguine, et c'est précisément pour ce motif que la digitale est un tonique cardiaque de premier ordre.*

Quelles sont les autres fonctions, quels sont les autres organes et groupes d'organes, qui subissent des modifications sous l'influence de la digitale? La sensibilité des centres modérateurs et accélérateurs, situés dans la moelle allongée, à l'action de ce médicament, sensibilité que nous avons vue également manifestée par le centre vaso-moteur, nous fait prévoir que le *centre respiratoire*, situé dans le voisinage immédiat des précédents, réagira également sous l'influence de la digitale. En réalité il semble bien en être ainsi. Pour plusieurs auteurs (DUJARDIN-BEAUMETZ) les mouvements respiratoires seraient modifiés sous le rapport de la fréquence et de l'amplitude, qui suivraient les modifications des contractions cardiaques, sans jamais devenir irrégulières. Dans les empoisonnements par la digitale observés chez l'homme et dans les expériences toxicologiques instituées chez les animaux, on signale fréquemment (JEANTON, SCOFONE) la difficulté de la respiration, mais dans la littérature relative à la digitale, on ne trouve que fort peu de détails concernant les troubles respiratoires. Selon toute probabilité le *centre du vomissement* (pour autant qu'il existe à l'état isolé) est aussi sensible à l'action de la digitale. C'est au moins ce que l'on peut conclure de l'effet vomitif de ce medicament, si souvent observé chez l'homme, le chien, le chat, les oiseaux (VAN DER HEIDE, SCOFONE). L'action sur le centre du vomissement est encore rendue probable par le fait que l'action vomitive se manifeste aussi bien après l'administration sous-cutanée qu'après ingestion, ce qui démontre en même temps que les vomissements et les nausées, premiers symptômes de l'intoxication par la digitale chez les animaux qui peuvent vomir, ne sont pas nécessairement le résultat de l'action locale irritante des principes contenus dans la digitale. D'autre part, la sensibilité des centres *corticaux*, des *centres psychomoteurs*, à l'action de la digitale, ne fait pas le moindre doute. Chez les *mammifères* on observe des *tremblements*, des *convulsions*, des *mouvements de rotation*, une *grande faiblesse musculaire*, même la parésie des membres inférieurs; ces phénomènes s'accompagnent de dépression et *d'apathie complète*. Chez *l'homme*, on peut voir se produire de la *céphalalgie violente*, des *vertiges*, des *bourdonnements d'oreilles*, *des troubles des perceptions*

sensorielles, des *convulsions* toniques et cloniques, en outre les symptômes d'une *faiblesse musculaire* très accentuée; on a aussi signalé des névralgies, des *hallucinatons visuelles*, un rétrécissement notable du champ visuel se rapprochant de l'amaurose et du daltonisme. A ce point de vue l'expérience instituée sur lui-même par le docteur KOEPPE est particulièrement instructive. N'ayant éprouvé, après ingestion de ½ et 1 mgr. de digitoxine, aucun symptôme de quelque importance, il prit un ou deux jours plus tard 2 mgr. en une fois. Une intoxication grave, accompagnée de dyspnée intense, se déclara chez l'expérimentateur, qui conserva cependant la lucidité de son esprit. Par contre la littérature mentionne des cas d'empoisonnement chez l'*homme*, où l'on observa du *délire intense et même du délire furieux*. Quiconque a assisté aux manifestations de l'empoisonnement digitalique chez le chat ou chez le chien, et a pu voir l'état de dépression profonde accompagnée de tremblements, de vomissements, de salivation, n'hésitera pas un instant à ranger la digitale parmi les poisons exerçant leur action non seulement sur la moelle allongée mais sur le système nerveux central tout entier.

Parmi les appareils *périphériques*, outre le myocarde et les fibres musculaires lisses des vaisseaux, les *glandes* et les *fibres musculaires striées* méritent d'attirer notre attention. En premier lieu les glandes annexées à l'appareil digestif. C'est ainsi qu'on observe l'hypersécrétion des *glandes salivaires*, laquelle ne se manifeste pas seulement après administration par voie interne, mais aussi après injection hypodermique, ce qui montre qu'elle n'est pas nécessairement d'ordre réflexe. Il se produit également une hypersécrétion des *glandes intestinales* se manifestant par de la diarrhée, que BOERHAAVE déjà attribuait à l'inflammation de la muqueuse intestinale par la digitale. Cependant je n'oserais considérer cette action sur les glandes intestinales comme étant exclusivement due à une irritation locale. VAN DER HEIDE a pu, en effet, observer à diverses reprises la diarrhée chez des animaux auxquels les principes actifs de la digitale étaient injectés sous la peau. D'autre part on n'a pas encore pu déceler la présence des principes actifs de la digitale dans la salive, ni dans le contenu stomacal, ni dans la bile, ni dans le suc intestinal (SCOFONE); ou bien lorsqu'on est parvenu à les y découvrir (par exemple la digitoxine par LAVERMAN), ils ne donnaient lieu à aucun phénomène d'irritation locale.

Quant à la *sécrétion rénale*, elle n'est nullement augmentée chez l'homme sain sous l'influence de la digitale (PFAFF). Personne jusqu'ici *n'a pu retrouver dans l'urine la moindre trace de digitale* (BRANDT, LAVERMAN). Dans divers cas d'empoisonnement on a

même signalé la strangurie et l'oligurie. Malgré cela, l'augmentation de la diurèse est certes l'effet thérapeutique le plus évident chez les malades dont l'activité cardiaque est insuffisante. Il n'y a là rien qui doive nous étonner. Dans le cas indiqué les conditions sont tout autres qu'à l'état de santé. Les reins sont le siège d'une stase veineuse et si, par l'administration de la digitale, on parvient à la faire disparaître, la perméabilité rénale se rétablit et de fortes quantités d'urine se trouvent sécrétées. De même on peut démontrer que chez les malades présentant des phénomènes de stase veineuse la digitale a pour effet d'accélérer la vitesse de la circulation sanguine, alors que dans les expériences instituées chez l'animal, pareille accélération s'observe à peine; je ne tiens, en effet, pas compte des expériences de Kramnitz, qui sont trop peu nombreuses. Les sécrétions *cutanées* ne paraissent guère être influencées par la digitale; je ne puis cependant passer sous silence les *exanthèmes* que l'on a signalés chez l'homme (de forme érysipélateuse, papuleuse: Lewin, Friedheim).

En fait d'organes périphériques, il me reste à vous parler des *muscles*. La sensibilité à l'action de la digitale du muscle cardiaque, qui au point de vue du travail mécanique doit être rapprochée des muscles du squelette (Franck), sensibilité qui s'observe aussi pour les fibres musculaires lisses des vaisseaux, doit nous faire présumer que les fibres striées, ainsi que les fibres lisses, réagissent sous l'action de la digitale. En faveur de cette opinion plaident d'abord les expériences sur le muscle isolé de grenouille, ensuite les contractions des fibres musculaires lisses de l'utérus chez la femme, enfin la strangurie que je vous signalais tantôt. La digitale donnerait lieu dans les muscles à des phénomènes analogues à ceux observés pour le myocarde et les fibres musculaires des vaisseaux: il se produit d'abord de l'*excitation*, suivie de *tétanos* et finalement de *paralysie*. Toutefois chez l'homme, même dans les cas d'empoisonnement à issue mortelle, ces symptômes du côté des muscles ne surviennent guère, parce que les troubles nerveux, cardiaques et vasculaires déterminent la mort avant que les symptômes musculaires aient eu le temps de se manifester.

Le tableau de l'action physiologique de la digitale serait incomplet, si je ne m'arrêtais un instant à vous parler d'une question qui a fait verser des flots d'encre; je veux parler de l'influence de la digitale sur la *température* et sur les *échanges organiques*. Cette influence existe-t-elle et, si elle existe, quelle est-elle? Je ne considère pas cette question comme résolue par les nombreuses données consignées dans la littérature et qui nous apprennent qu'après l'administration d'une dose toxique à l'homme sain, la température s'abaisse et les échanges organiques — pour autant

qu'on peut établir leur bilan d'après l'élimination de CO_2 et des produits de désassimilation azotée — sont notablement ralentis. De pareilles données (WINOGRADOFF, etc.) ne nous permettent aucune conclusion. Lorsque les fonctions du système nerveux central, de la circulation et de la respiration — par l'action de n'importe quel agent chimique d'ailleurs — sont à ce point troublées que tout l'organisme s'effondre, que la fonction musculaire est presque abolie, la température doit nécessairement s'abaisser et les échanges organiques sont nécessairement ralentis. Ce ne sont donc pas des doses toxiques mais des doses physiologiques, qui permettront de résoudre la question. Or jamais personne n'a constaté que les doses physiologiques abaissent la température et ralentissent les échanges organiques. On a bien soutenu que ces doses pourraient donner lieu à une *élévation de la température.* Mais ce phénomène s'observe exclusivement dans les cas où les *principes actifs irritants de la digitale sont injectés sous la peau.* Lorsque cette cause d'inflammation n'existe pas, par exemple lorsque le médicament est administré à l'intérieur, la température ne subit aucune modification. Ajoutons encore que VAN DER HEYDE, qui institua de nombreuses expériences de contrôle, a cru observer, après injection intra-veineuse de digitale, une légère élévation de la température, mais cette élévation est tellement minime qu'on peut la négliger.

Messieurs, nous nous sommes arrêtés suffisamment à l'exposé des propriétés physiologiques de la digitale pour pouvoir aborder maintenant l'emploi thérapeutique de ce médicament. Le conseil rimé, que donna BOCK aux médecins, il y a une quarantaine d'années.

La digitale dans les maladies du coeur,
De tous les remèdes est le meilleur,

résume tout le savoir de cette époque à propos de l'importance de la digitale dans le traitement pharmaceutique des maladies du coeur. Aujourd'hui encore les bouts rimés de BOCK donnent le résumé le plus succinct à cet égard. Parmi les médicaments préconisés dans ces derniers temps il n'y en a aucun, qui s'est montré capable de supplanter la digitale. *Partout où le trouble de l'appareil circulatoire se manifeste par l'abaissement de la pression artérielle, par un pouls fréquent, petit, faible, régulier ou irrégulier, par de la dyspnée et des stases veineuses, la digitale est indiquée, qu'il s'agisse d'une lésion valvulaire organique, ou de processus dégénératifs, ou d'une insuffisance temporaire.*

Théoriquement on pourrait dire que son administration ne sera suivie d'aucun effet dans les cas où la dégénérescence du myocarde est tellement avancée qu'on ne peut plus espérer améliorer la circulation, ni en renforçant l'action du centre du vague et du centre vaso-moteur, ni en provoquant une contraction plus éner-

gique des fibres myocardiques ou vasculaires. Mais quel est le clinicien qui, au lit du malade, pourra se prononcer sur l'intensité de ce processus dégénératif et qui, en supposant qu'il s'estime capable d'un diagnostic si difficile, négligera d'en vérifier l'exactitude précisément par l'administration de la digitale?

Pendant longtemps il fut admis que dans la maladie de CORRIGAN, l'insuffisance aortique, l'emploi de la digitale était peu recommandable. Nous savons aujourd'hui que dans l'administration de ce médicament, il ne faut pas se laisser guider ni par la nature de l'affection cardiaque ni par le siège de la lésion valvulaire, mais uniquement par l'état actuel de la circulation. Quelque intenses que soient les souffles cardiaques, quelque considérable que soit le volume du coeur, il ne peut être question d'administrer les médicaments cardiotoniques aussi longtemps que la circulation et la répartition du sang s'effectuent sans donner lieu à des phénomènes de stase ou à de la dyspnée. Dans ces circonstances les forces de l'organisme réussissent à elles seules à compenser les lésions cardiaques et dès lors toute intervention thérapeutique est superflue. Mais dans les conditions opposées, lorsque la différence entre le niveau du sang artériel et du sang veineux est diminuée, que l'action insuffisante du coeur gauche a produit la dyspnée, que l'insuffisance du coeur droit a donné lieu à des phénomènes de stase, lorsque la vitesse du sang s'est affaiblie, alors la digitale produit souvent des effets merveilleux. La réplétion et l'évacuation plus complètes des cavités cardiaques, la contraction des petites artères, ont pour effet d'augmenter la différence entre le niveau du sang artériel et celui du sang veineux ainsi que de renforcer la vitesse du sang et d'apporter du sang oxygéné aux organes se trouvant jusqu'à un certain point en état d'asphyxie. Le pouls régulier et énergique (la tension régulière et énergique des artères suivie chaque fois d'un relâchement de la paroi), accélère déjà à lui seul, comme HAMEL l'a démontré, d'une manière efficace la circulation du liquide parenchymateux à travers la paroi vasculaire et dans les espaces périvasculaires; à lui seul il provoque donc déjà partout une amélioration de la nutrition.

Est-ce que l'on doit considérer le *tonique cardiaque* par excellence en même temps comme le meilleur *calmant du coeur* en cas de *contractions violentes*, *fréquentes et irrégulières du coeur*, en l'absence de toute diminution de la vitesse sanguine, de tout oedème et de tout phénomène de stase? En d'autres termes, la digitale n'est elle non seulement le quinquina du coeur, mais en est-elle aussi l'opium, comme le croyaient les anciens auteurs? J'ai trop bonne opinion de votre perspicacité thérapeutique pour supposer que vous puissiez jamais vous servir de la digitale pour combattre

les contractions cardiaques violentes accompagnées de palpitations qui s'observent chez les anémiques et chez les chlorotiques, chez les dyspeptiques, chez les malades intoxiqués par la nicotine ou par d'autres agents toxiques. Dans tous ces cas, où il faut instituer un traitement causal (ferrugineux, digestifs, purgatifs, suppression du poison), la digitale ne peut qu'exercer une action défavorable (HUCHARD). Dans tous les cas au contraire, dans lesquels il s'agit de névroses pures du coeur, on de lésions du muscle cardiaque la digitale mérite pleinement le nom de l'opium du coeur. Cependant la tachycardie purement nerveuse est assez rare, et les lésions du myocarde amènent si vite de la dyspnée ou des stases veineuses, que la digitale est déjà indiquée dans ces cas comme tonique du coeur.

Grâce à ses propriétés cardiotoniques la digitale est un médicament *antihydropique et diurétique* du premier rang dans tous les cas d'hydropisie et d'oligurie, déterminés pas une action insuffisante du coeur. Sous l'influence d'une forte diurèse on voit disparaître les oedèmes qui faisaient tant de tort aux malades. Aussi quand WITHERING eut découvert ces propriétés de la digitale, on crut à l'avénement d'une nouvelle ère, où l'hydropisie ne devrait plus être comptée parmi les maux de l'humanité souffrante. Il est évident que les espérances qu'on avait fait valoir à ce sujet étaient exagérées. Plusieurs oedèmes, même d'origine cardiaque, ne disparaissent pas devant la digitale. Néanmoins la diurèse, la disparition de l'hydropisie et de l'oligurie d'origine cardiaque restent l'indicateur le plus sûr de l'effet utile de la digitale. L'augmentation de la diurèse nous indique en effet, même avant que les modifications du pouls ne viennent nous renseigner sur l'amélioration de la circulation, que le coeur travaille mieux, que la vitesse du courant sanguin est augmentée, que la stase veineuse diminue de plus en plus, que les organes reçoivent de nouveau un sang riche en oxygène.

L'emploi de la digitale comme *antiphlogistique* et *antipyrétique* date déjà de l'époque de J. P. FRANK, mais c'est surtout RASORI qui recommanda vivement la digitale contre les fièvres infectieuses et surtout dans le traitement de la *pneumonie.* Plus tard, lorsque la saignée et le tartre émétique ne furent plus regardés comme les seuls moyens de salut, ce fut TRAUBE qui monta de nouveau sur la brèche pour défendre la digitale dans le traitement de la pneumonie Malgré tout cela la digitale ne fut prescrite que très rarement, soit comme antipneumonique, soit comme antiphlogistique et antipyrétique. Le prof. PETRESCU, de Bucharest, se basant sur ses propres observations et sur celles de ses élèves BRAILOV, CONSTANTINESCU, etc... avança dans ces dernières années la thèse que la digitale est pour ainsi dire un remède infaillible contre la pneumonie, mais qu'il faut l'administrer à des doses

beaucoup plus fortes qu'on ne le fait généralement pour juguler la pneumonie. Si l'on demande pourquoi on doit employer ces doses fortes, colossales, on peut dire hardiment toxiques (LOEWENTHAL), PETRESCU ne peut donner que cette seule réponse; c'est un fait d'observation, „est ut est"; mais involontairement on se rappelle les communications, faites par BRUNTON il y a déjà quelques années et répétées de nos jours, pour démontrer que l'action de la digitale se perd dans les maladies fébriles. „Les températures élevées", dit BRUNTON, „diminuent le tonus des centres du vague à tel point que la digitale et tous les autres médicaments qui exercent une action identique sur ces centres perdent jusqu'à un certain degré leur pouvoir de régulariser l'action du coeur et de ralentir ses pulsations". Mais cette perte n'est naturellement pas absolue. Il faut seulement recourir à des doses plus fortes, exercer un choc plus intense, et ce dernier est provoqué tout juste par les fortes doses. Celles-ci provoquent en effet un pouls rare, comme celui que TRAUBE signale dans ses expériences sur le chien, mais comme je n'aimerais guère de l'observer chez l'un ou l'autre de mes malades. Mais ce que PETRESCU, MARAGLIANO et d'autres oublient de démontrer, c'est que c'est la digitale qui a guéri la pneumonie et que celle-ci ne s'est pas guérie *malgré* l'empoisonnement digitalique. Il n'existe en effet aucune maladie qui se prête si bien à être présentée comme cheval dressé dans l'arène thérapeutique. Si celui-ci saute triomphalement les barrières et les haies, ce n'est pas au fouet de la saignée, du tartre émétique, de la vératrine, de la digitale, en un mot au dressage médical, qu'il faut attribuer le phénomène, mais, comme l'ont démontré l'école de Vienne et surtout DIETL, à son excellente nature propre. En d'autres termes, abandonnée à elle-même, la pneumonie, dans la grande majorité des cas, guérit sans intervention de la pharmacothérapie. L'administration rationnelle de la digitale doit donc, dans la pneumonie et les autres affections fébriles, être réservée pour les cas où il y a menace d'asystolie (HOEPFEL, MASIUS, HAVAS); mais même alors je lui préfère les excitants locaux et généraux, les analeptiques.

De tout ce qui précède il vous sera facile de déduire les *contre-indications* de la digitale. On n'administrera jamais cet excellent cardiotonique que quand il y a necessité d'augmenter la différence entre le niveau du sang artériel et celui du sang veineux ou à accélérer la vitesse du courant sanguin. Si cette nécessité n'existe pas, ou qu'elle a cessé d'exister, l'administration de la digitale n'a plus de raison d'être. En tenant compte de ce fait, vous n'aurez à craindre que très rarement les effets soi-disant *cumulatifs*. Ces effets, tout en n'appartenant pas exclusivement en propre aux cardiotoniques en général et à la digitale en particulier, ne s'observent

de loin pas aussi fréquemment après l'usage d'un autre remède quelconque qu'après celui de la digitale. Si l'on veut l'éviter, il faut se rappeler avant tout les résultats des expériences de VAN DER HEIDE, qui démontrent que ces effets redoutés: pouls irrégulier, contraction incoordonnée des différentes cavités cardiaques, phénomènes toxiques généraux, vomissements, tremblements, convulsions, surviennent surtout chez les animaux en expérience quand on administre de faibles doses durant plusieurs jours consécutifs avec de courts intervalles, sans qu'il se produise une action sensiblement marquée. On peut recueillir des observations analogues en clinique. Si l'on administre de faibles doses durant un temps prolongé avec des intervalles relativement courts, on est étonné quelquefois de constater subitement un pouls petit, faible, irrégulier, accompagné de phénomènes de collapsus. Des doses plus fortes, dispensées pendant quelques jours avec de longs intervalles, ne produisent pas l'action cumulative. Déjà dans la partie générale de la pharmacothérapie (I, p. 166) j'ai appelé votre attention sur le fait que l'action cumulative de la digitale ne peut être attribuée ni aux propriétés physico-chimiques de ses éléments constituants, ni aux modifications que la digitale subit dans l'organisme, mais qu'il faut incriminer le mécanisme physiologique du coeur lui-même, qui se montre si particulièrement sensible à la superposition des agents excitants. Ajoutons encore qu'on peut également interpréter l'apparition des symptômes toxiques du 2e et 3me stade de TRAUBE par ce fait que l'administration répétée de faibles doses avec de courts intervalles peut faire dépasser d'une façon relativement brusque la limite inférieure d'irritabilité du coeur (Reizschwelle), qu'on ne connaît pas d'avance (JUCKUFF).

On doit encore user de prudence, dans l'emploi interne de la digitale, quand l'état d'irritation de la muqueuse intestinale contre-indique l'usage de substances fortement irritantes.

L'usage *externe* de la digitale dans le traitement des ulcères, etc... appartient au temps passé. PILATTE cependant a tenté de la recommander dernièrement contre les engelures, mais le succès qu'il a obtenu n'a pas même été un „succès d'estime".

Comment administrer la digitale? La réponse n'est pas douteuse. Aussi longtemps que sous le nom de digitaline, digitaléine, on délivrera des produits très variables en fait d'intensité d'action et de solubilité, il faudra, dans l'intérêt des malades, prescrire toujours la digitale comme telle. Mais même quand un jour la pharmacopée internationale aura mis fin aux malentendus actuels et qu'à travers toute l'Europe les noms de digitaline, digitaléine, indiqueront des substances chimiques identiques et d'une pureté absolue, représentant les principes actifs de la digitale, même alors ces glucosides n'acquerront ja-

mais l'importance pratique des alcaloïdes de l'écorce de quinquina, de l'opium, etc... Ces corps sont en effet trop toxiques et trop peu solubles.

On donne la digitale sous forme *d'infusé* ou de *poudre*. Il n'est pas indifférent, de par la nature même des choses, si une même quantité de digitale est donnée au malade sous l'une ou sous l'autre forme. Dans *l'infusé* ne passent que *les éléments solubles dans l'eau*, surtout donc la soi-disant digitaléine des Allemands, tandis que la digitaline cristallisable (digitoxine) est absente. Dans la *poudre aucun des éléments constituants ne fait défaut* et le suc gastro-intestinal est beaucoup mieux capable d'extraire ces produits que l'opération de l'infusion. Une certaine dose de digitale, prise comme poudre, est capable de développer une action éloignée beaucoup plus intense, que prise sous forme d'infusé. D'un autre côté, l'action irritante locale de la poudre est aussi beaucoup plus énergique que celle de l'infusé (en effet au moment de l'extraction la solution des principes constitutifs de la digitale est plus concentrée), et il en résulte qu'on doit préférer l'infusé à la poudre, quand il s'agit d'inflammations, de catarrhes préexistants, de la muqueuse de l'appareil digestif. Il se peut même que la *crainte* de *provoquer des vomissements et des diarrhées* et *de faire disparaître totalement l'appétit* contre-indique l'emploi de la digitale. Là donc où existent des troubles de la digestion on recourra de préférence à l'infusé. Toutefois les partisans convaincus de l'emploi de la digitale en poudre combinent à la digitale d'autres substances, qui exercent une action favorable sur la sécrétion gastrique, ou qui diminuent l'irritation (quinine, opium), de telle sorte que, de cette façon, ils conjurent les désavantages de la forme pulvérulente.

Nous avons ainsi mis en relief la différence qui doit exister dans le dosage des poudres et de l'infusé. Aussi la Pharmacopée (IIIme édition) donne dans son tableau des doses maximales comme dose quotidienne maxima des *feuilles de digitale*, *pour la poudre 500 milligr.*, pour *l'infusé* au contraire une quantité quatre fois plus forte: *2 gr.* Comme dose maxima par prise le tableau de la Pharmacopée renseigne pour la poudre 150 milligr. Dans les conditions ordinaires on peut prescrire rationnellement 4 fois par jour 50 à 60 milligr. avec des intervalles d'au moins trois heures, si l'on veut obtenir un effet rapide et énergique. L'influence de l'infusé se fait souvent attendre durant quelque temps. S'il n'y a pas grande urgence, ou si l'on a des motifs spéciaux pour être prudent, on prescrira l'infusion qui titre 500 milligr. sur 100 gr. d'eau (1: 200) et qui est l'infusion officinale de notre Pharmacopée. Dans nos „Formulae medicamentorum" on ajoute encore 10 gr. de sucre à 200 gr. de cette infusion officinale. De ces in-

fusions, qui peuvent aussi titrer 1 sur 50 gr., 2 sur 150 gr., on donne 5 à 6 cuillers à soupe par jour. Généralement on n'en a pas à craindre une action trop irritante. Dès que la diurèse est à 2—3 litres par jour, on supprime temporairement la digitale et l'on fait de l'expectative. Si apres 2—3 jours d'emploi des poudres de digitale ou après 3 à 5 jours d'usage de l'infusé on n'a pas obtenu d'effet marquant, il y a là en général une indication que l'effet désiré ne pourra pas être obtenu par la digitale ou du moins pas par la digitale seule. Il est alors le plus rationnel de supprimer de nouveau le remède, pour empêcher l'inconvénient de l'effet cumulatif.

Il n'y a que deux préparations de digitale qui dans notre pharmacopée sont officinales. Récemment Prévost et Mangold ont recommandé chaudement l'extrait liquide de digitale (1: 5) comme une préparation active et constante, mais nous ne nous arrêterons qu'à la *teinture de digitale* (1: 10), dont la dose maximale par prise, d'après notre Pharmacopée, est de $^1/_2$ gr. et de 5 gr. par 24 heures. Ces doses concordent avec le dosage officinal des feuilles de digitale en poudre et avec l'activité toxique, qui a été, entre autres, fixée par Prévost.

La seconde préparation officinale est représentée par le *vinaigre de digitale*, recommandé surtout par le prof. Talma, qu'on prépare au moyen de 10 parties de feuilles de digitale finement coupées, de 90 parties d'acide acétique dilué et de 10 parties d'alcool fort. Je ne connais pas d'expériences pharmacologiques comparées instituées dans le but de déterminer le pouvoir toxique du vinaigre de digitale. Il est probable que le vinaigre de digitale renferme moins de digitaline et plus de digitaléine que la teinture. En tout cas notre Pharmacopée considère le vinaigre de digitale comme une préparation plus faible que la teinture, car dans son tableau elle renseigne une dose de 2 gr. par prise et de 6 gr. par jour.

Le *mode d'administration hypodermique* de l'un des principes actifs de la digitale ne peut momentanément pas se légitimer. Aussi longtemps qu'on donnera le même nom à des substances qui diffèrent par leur solubilité et leur toxicité, aussi longtemps que des préparations qui pendant des années ont été livrées par une fabrique sous le même nom présentent à differentes époques des différences notables, je me vois forcé à l'abstention, quoique même à cette heure le danger des accidents locaux dus à l'injection: l'inflammation, la suppuration, la nécrose, n'existe presque plus, vu que les produits deviennent de plus en plus purs. Il faut ici encore tenir compte du fait, que l'on peut prévoir a priori et que les expériences ad hoc de Piotrowska ont nettement établi, que la digitaline employée à l'intérieur est, du moins pour la grenouille et le lapin, deux fois moins toxique qu'administrée par la voie sous-cutanée.

CINQUANTE-SEPTIÈME CONFÉRENCE.

Combinaisons et succédanés de la digitale.

Importance de la combinaison de la digitale à d'autres remèdes. Recherches expérimentales relatives à l'action simultanée des substances antagonistes: la *digitale et la quinine.* Observations cliniques. *Digitale et strychnine*, *digitale et opium*, *digitale et camphre*, *digitale et iodure de potassium*, *digitale et nitrites. Vessie de glace et eau froide appliquées sur le coeur comme moyen adjuvant de la digitale.*

Succédanés de la digitale. *A.* Cardiotoniques vrais. *Bulbes de scille.* Eléments constitutifs. Action diurétique. Mode d'administration. *Adonis vernalis et convallaria majalis* et leur application thérapeutique; leur innocuité relative. *Semences de strophantus.* Recherches de Fraser. Strophantine et acide combique. Action physiologique de la strophantine sur le coeur, le centre vasomoteur, les muscles des vaisseaux, le système nerveux central, etc... Strophantus et strophantine. Mode d'administration. Combinaisons. *B.* Cardiotoniques faux: Caféine. Spartéine. Composition. Observations expérimentales et cliniques contradictoires relatives à la spartéine. Différence des espèces de genêt. Importance de la scoparine. Emploi thérapeutique. Herbe de Grindelia robusta.

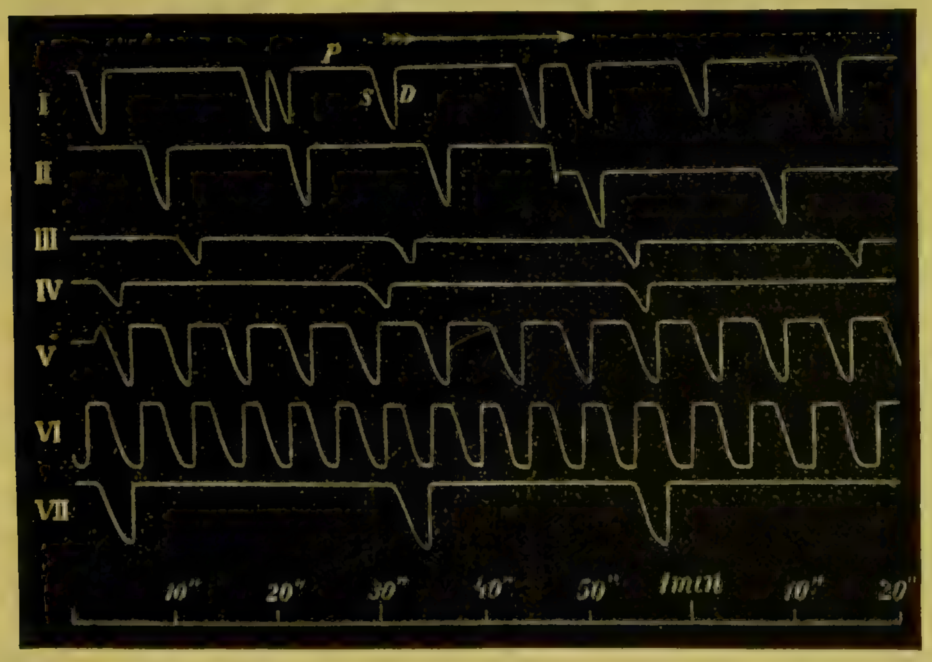
Une des preuves en faveur de l'estime et de la valeur d'un médicament consiste en ce qu'il est prescrit par le praticien non seulement comme tel, mais aussi combiné à divers autres remèdes. A ce point de vue la digitale ne doit le céder devant aucun autre médicament. Aussi avant de parler de ses succédanés, nous avons d'abord à appeler votre attention sur les combinaisons de la digitale avec les autres substances. Vous savez en effet que je me range du côté de ceux qui regardent comme illégitimes les invectives de Hahnemann contre les correcteurs d'effet, les adjuvants etc... et qui trouvent dans les nouvelles recherches expérimentales sur l'action combinée des moyens antagonistes et synergiques plus de raisons qu'il n'en faut pour remettre en honneur les combinaisons de divers médicaments, que nos prédécesseurs employaient avec tant de succès. Cependant, je ne me crois nullement obligé de passer en revue toutes les vieilles combinaisons de la digitale avec des substances antagonistes et synergiques.

Il serait, en effet, inutile de discuter l'emploi thérapeutique de la digitale combinée à du nitre, de l'ipéca, du tartre émétique, du ratanhia, du calomel, des purgatifs divers. Je me borne à parler devant vous de la digitale et de la quinine, de la digitale et de la strychnine, de la digitale et de l'opium, de la digitale et du camphre, de la digitale et des nitrites, de la digitale et de l'iodure de potassium, d'une demi-douzaine de combinaisons, qui me semblent mériter sous différents points de vue votre attention.

Le but primordial de l'emploi simultané de la DIGITALE et du QUINQUINA (plus tard de la quinine) fut de conjurer par une substance amère comme le quinquina, capable d'exciter l'estomac et de relever l'appétit, l'influence fâcheuse de la digitale sur la muqueuse gastrique, qui se révélait par des nausées, de l'anorexie (TRAUBE). Mais on constata bientôt que cette combinaison possède encore un autre avantage, notamment de provoquer des effets nettement cardiotoniques dans des cas où la digitale seule avait échoué ou dans des cas où, craignant l'existence d'une dégénérescence irréparable du myocarde, on n'avait pas osé employer la digitale seule (CANTANI). Nous nous mouvons encore aujourd'hui sur ce terrain clinique, empirique. Mais depuis lors l'observation expérimentale nous a appris que, quant à leur influence sur le coeur isolé de la grenouille, la digitale et la quinine peuvent être considérées comme des antagonistes *réciproques*. Un coup d'oeil jeté sur les tracés,

Fig. XVII.

Antagonisme réciproque de la quinine et de la digitaline lors du passage à travers le coeur isolé de grenouille 13° C.



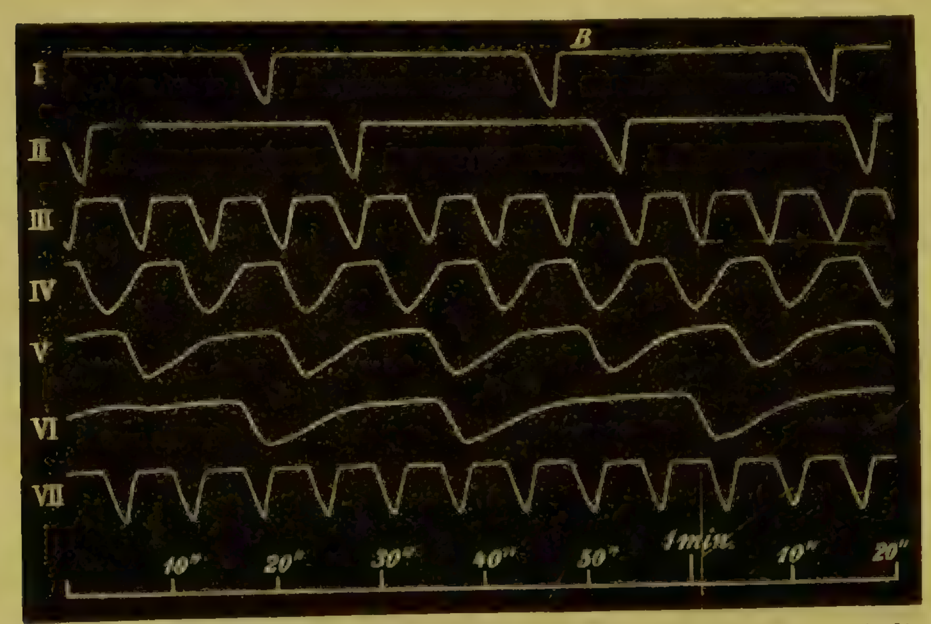
I. Tracé normal II, III, IV tracé après passage de sang renfermant de la quinine V, VI, après passage de sang contenant de la digitaline; VI après passage de sang renfermant de la quinine.

obtenus en faisant traverser le coeur isolé de grenouille d'abord par de la quinine (1: 100,000), puis par une solution de digitaline (1: 20,000), vous en convaincra aussitôt. Vous voyez que la quinine arrête l'influence de la digitaline et la digitaline celle de la quinine, que la quinine diminue le nombre des pulsations cardiaques, abaisse l'intensité de chaque pulsation et la durée de la systole (et qu'elle arrête le coeur en diastole, ce qui toutefois n'est pas réprésenté sur la courbe), que la digitaline, au contraire, augmente le nombre des contractions cardiaques et leur intensité, allonge la systole et excite, comme nous savons, le coeur jusqu'à produire l'arrêt en systole, le tétanos.

Reportez maintenant votre attention sur la figure XVIII, représentant les modifications subies par le coeur isolé de grenouille.

Fig. XVIII.

Influence de la combinaison de digitaline (1: 10000) et de quinine (1: 16666) sur le coeur isolé de la grenouille.



I. Tracé normal II, III, IV, V. Influence de la combinaison de digitaline et de quinine. Passage de 2,80 mgr. de digitaline et 1,68 mgr. de bromhydrate de quinine. VI, VII après passage de sang normal.

sous l'influence d'une combinaison de quinine et de digitaline (quinine 1: 16,666 et digitaline 1: 10,000) en dissolution dans le sang. Vous verrez que l'action défavorable de la quinine est annihilée et que l'action excitante de la digitaline est tempérée. Surtout dans V et VI, vous voyez des tracés qui ont un caractère tout à fait particulier. A côté de la faible diminution de fréquence, la longue durée de la systole (branche descendante) et l'allongement encore plus prononcé de la diastole (branche ascendante) sont l'expression d'une forte excitation du myocarde. Celle-ci disparaît insensiblement par le passage du sang normal. Ainsi à la fin de l'expérience le travail du coeur est

augmenté comparativement à l'état normal (comparez tracés I et VII), parce que la pression du sang, qui avant le passage du sang renfermant de la quinine et de la digitaline (I) s'éleva à 70 mM., monta à la fin de l'expérience à 75 mM. Probablement cette augmentation du travail du coeur aurait été encore plus forte, si l'on avait expérimenté avec une solution plus faible de digitaline et une solution plus forte de quinine. L'observation clinique correspond de toutes pièces au résultat expérimental et bien des fois l'on obtient des résultats satisfaisants avec le mélange: poudre de feuilles de digitale 500 mgr., sulfate de quinine 1 à 3 gr. m. f. poudres n°. X, 3 à 4 fois par jour une poudre, dans des conditions où la digitale seule avait échoué.

La combinaison de la DIGITALE avec la STRYCHNINE a été recommandée par HENSLEY dans les cas de fortes diarrhées, qui s'accompagnent de faiblesse cardiaque. Il préfère administrer ce mélange sous forme de mixture et attend avant tout de la part de la strychnine une exagération de la péristaltique et une augmentation du tonus musculaire le long du tractus intestinal. On peut admettre a priori que cette combinaison pourrait avoir encore un autre but thérapeutique. En effet on pourrait considérer la strychnine comme un synergique de la digitale, vu que les centres cardiaque et vaso-moteur sont très sensibles à l'influence de la strychnine et qu'une expérience récente de LAHOUSSE a établi que la strychnine agit également sur le coeur lui-même.

Du temps où la digitale était regardée comme un des meilleurs antipyrétiques et était même rangée parmi cette dernière catégorie de remèdes dans le schéma pharmacothérapeutique (HUSEMANN), on faisait grand cas de la combinaison DIGITALE et OPIUM (morphine, poudre de Dover), dans les formes galopantes de la phtisie, qui s'accompagnent toujours de forte hyperthermie, dans l'hémoptysie menaçante ou déjà produite, secondaire à la tuberculose pulmonaire, ou de stase pulmonaire dans les cas d'insuffisance cardiaque. On utilisait surtout les pilules de digitale sédatives, recommandées par HEIM (2 gr feuilles de digitale, 200 mgr. d'extrait d'opium pour 50 pilules, dont on prend 2 à 3 pilules 4 fois par jour). Toutefois à cette époque déjà de grands cliniciens, comme GRAVES, ne voulaient pas entendre parler de la digitale tant recommandée par d'autres (FAURE) dans le traitement de la phtisie. Or, l'expérience semble lui avoir donné raison. En effet si l'opium du cerveau passe encore pour un des meilleurs remèdes contre l'hémoptysie et la phtisie, la combinaison avec l'opium du coeur est aujourd'hui devenue entièrement superflue.

Je ne puis pas dire la même chose de la combinaison de la DIGITALE et du CAMPHRE, car mainte observation clinique m'en a

montré les avantages dans les menaces d'asystolie, surtout celles dépendant d'affections cardiaques. C'est probablement au dosage seul qu'il faut attribuer le fait que CANTANI n'a obtenu que des résultats peu favorables avec ce mélange. Il dit, entre autre choses, ni plus ni moins, que la digitale peut favoriser le collapsus et la paralysie du coeur, et il appelle le camphre l'excitant le plus perfide, qui ne peut que contribuer à envoyer le patient encore un peu plutôt dans l'autre monde. Mes observations me conduisent à un résultat opposé en ce sens que dans mon service clinique on a eu à se louer à diverses reprises d'un mélange de poudre de digitale 65 mgr. et de camphre 100 mgr. (3—4 fois par jour une poudre).

Il faut ranger parmi les combinaisons modernes, par rapport auxquelles des expériences personnelles me font défaut, celle de la DIGITALE avec L'IODURE DE POTASSIUM et celle de la digitale avec la NITROGLYCÉRINE. Au point de vue aprioristique la première a toute sa raison d'être dans les cas où l'insuffisance cardiaque s'accompagne d'une artériosclérose marquée et dépend de cette dernière. Selon NEUMANN elle fournit de très bons résultats dans l'espace de 24—36 heures sous forme d'une infusion 1 gr. et 500 mgr. sur 150 gr., iodure de soude 3—5 gr., toutes les heures une cuiller à soupe (NEUMANN). Quant au second mélange, celui de digitaline et de nitroglycérine, il fut vanté par STUCKER, il y a déjà une dizaine d'années. Elle a pour but de compenser l'augmentation de la pression sanguine qui peut résulter de l'administration isolée de la digitale et qui pourrait devenir dangereuse chez les néphritiques et les artérioscléreux. Le même auteur a recommandé, dans les cas où sous l'influence de la digitale la pression sanguine ne monte pas ou ne monte que d'une façon insuffisante une *combinaison avec l'ergotine. La combinaison de la digitale avec les nitrites* mérite notre attention depuis que les expériences de MARSHALL ont démontré que dans leur effet sur le coeur isolé de la grenouille, donc sur le muscle cardiaque, la digitale et la nitroglycérine (nitrite de soude) se montrent nettement antagonistes (la nitroglycérine arrête le coeur en diastole et raccourcit la systole: MARSHALL). FRASER en a fait l'essai clinique après STUCKER, alors que ROSSBACH avait déjà appelé l'attention sur les nitrites comme étant les meilleurs remèdes pour abaisser la pression sanguine dans les néphrites. A mon avis on recourra le mieux dans la prescription à une combinaison de l'infusé de digitale avec le nitrite éthylique alcoolisé (Esprit de nitre doux), parce que la nitroglycérine agit aisément trop fort et les nitrites trop faiblement.

STUCKER compte parmi *les adjuvants de la digitale* la vessie de

glace ou bien *l'application d'eau froide sur la région cardiaque*. Je ne puis que m'associer aux louanges octroyées à cet irritant cutané, qu'on emploie concurremment avec la digitale ou au besoin sans cette dernière. Non seulement dans l'endocardite aiguë ou des poussées aiguës de l'endocardite ancienne, non seulement dans les palpitations énergiques torturant le patient, mais partout, dirais-je, où l'on a affaire à des troubles sérieux de compensation et à de la faiblesse cardiaque, *cet irritant thermique énergique de la peau constitue un remède de premier ordre*, et il n'existe même pas de contre-indications dans les cas où la digitale est contre-indiquée (palpitations cardiaques provenantes d'anémie etc.).

Nous arrivons ainsi aux divers *succédanés de la digitale*, c.-à-d. aux cardiotoniques qu'on a employés avec succès, tout comme la digitale, dans tous les cas où, pour l'une ou l'autre raison, ce dernier remède ne savait ni ne pouvait être employé. L'upas antiar, l'evonymus, l'érytrophlée, le thevetia et leurs glucosides ne sont pas parvenus à s'imposer, et même *l'helléboréine*, qui se prête si bien aux expériences physiologiques, mérite à peine notre attention comme médicament cardiaque. D'ailleurs notre Pharmacopée ne reconnaît, à côté de la digitale, qu'un seul cardiotonique.

C'est le BULBE DE SCILLE, provenant de l'urginea maritima, fam. des Liliacées. La scille, qu'HIPPOCRATE et l'école grecque employaient déjà comme diurétique, a des propriétés irritantes. Prise à l'intérieur, elle provoque de la salivation et une forte irritation de la muqueuse du tractus intestinal (vomissement, diarrhée), et CANTANI la rangea, encore de nos jours, parmi les diurétiques. Outre les cristaux d'oxalate de chaux, de la glucose et une substance qui a la structure de la dextrine et qu'on appelle sinistrine (parce qu'elle fait devier à gauche la lumière polarisée, et que par l'ébullition avec les acides dilués elle donne de la lévulose), la scille renferme encore trois on quatre glucosides amers, dont la scillaïne de JAMMERSTADT serait l'équivalent physiologique de la digitonine de SCHMIEDEBERG. Personne ne doute des propriétés cardiotoniques de ces glucosides, mais la pharmacothérapie n'a pas encore répondu aux questions de savoir si tous sont, comme les éléments constitutifs de la digitale, des cardiotoniques dans le vrai sens du mot, ou si l'un d'entre eux (*la scillipicrine*) arrête le coeur en diastole; si tous, de même que les constituants de la digitale ne produisent qu'une action diurétique indirecte ou bien si l'un ou plusieurs d'entre eux ont une affinité particulière pour les reins. Nous attendons également encore la réponse sur le point de savoir jusqu'à quel degré une huile essentielle inconnue, que renferme la scille, prend part à son effet irritant et diurétique.

Entretemps *l'administration thérapeutique* de la scille, autrefois tant

employée contre *l'hydropisie*, la *bronchite*, etc., et même souvent recommandée pour l'usage externe (gargarisme, lotions) et *l'extrait alcoolique de scille* (KOENIG), qui est un cardiotonique énergique, menacent de devenir superflus. Ce fait ne résulte probablement pas autant des cas d'intoxication, qu'on a attribués à la scille, (TRUMON, PLUGGE) que de l'existence de diurétiques plus fidèles et moins dangereux. Un des plus grands motifs encore est qu'il existe ou peut exister une grande différence dans l'intensité d'action des bulbes rouges et blancs.

Notre Pharmacopée n'a inscrit ni la teinture, ni le sirop, ni l'extrait de scille, mais bien le *vinaigre de scille*, qu'on prépare avec 10 parties de scille (variété rouge) finement coupée, 10 parties d'alcool fort et 90 parties d'acide acétique dilué, et *l'oxymel scillitique*, qu'on obtient en mélangeant 50 parties de vinaigre de scille avec 25 parties de sucre et 25 parties de miel pur. La dose du bulbe de scille (*à prescrire en pilules*) est de 3 à 5 fois 50 mgr. à 150 mgr. par jour; celle du vinaigre et de l'oxymel 500 mgr. à 1 gr. 500 mgr. par prise, 2 à 5 gr. par jour. Il existe une contre-indication à la scille, qui est irritante, phlogogène, dans les néphrites aiguës, accompagnées d'hydropisie. Les anciens médecins connaissaient déjà cette contre-indication.

Les ESPÈCES D'ADONIS (ADONIS VERNALIS, AESTIVALIS, AMURENSIS), dont les deux premières renferment *l'adonidine* et la troisième *l'adonine*, substance beaucoup plus active, sont depuis longtemps en usage, comme remèdes populaires en Russie, en Italie et au Japon. Depuis un certain temps, grâce aux expériences de BUBNOW, CERVELLO, ALBERTONI, INOKO, on en a fait l'essai dans diverses cliniques, notamment à celle de feu mon ami HUËT (VAN DER LINDEN VAN DEN HEUVEL). Ces drogues, sous forme d'infusé (4—7 gr. sur 180 gr.) produisirent souvent des résultats thérapeutiques avantageux. L'adonidine même (qui est fortement hygroscopique et exige le chloroforme pour se dissoudre) parait posséder une valeur thérapeutique (4 fois p. jour 4 à 15 mgr. d'adonidine MERCK, 10 à 15 mgr. d'adonidine: OLIVER). Toutefois l'adonis n'est pas parvenu à acquérir une réputation solide de cardiotonique, de même qu'il n'a pas pu se faire inscrire comme remède officinal dans les pharmacopées de ces pays, où il n'est pas employé comme remède populaire. Il est plus que probable que son effet contre l'épilepsie, où BECHTEREW, LUI et GUICCIARDI, DE CESARE l'ont recommandé sous forme d'infusion, associé au bromure de potassium et à la codéine, ne lui fera pas tenir la place qu'on lui a refusée jusqu'ici.

Pareillement le CONVALLARIA MAJALIS ou muguet, ce remède populaire non moins connu en Russie et en Chine, dont les

magnifiques fleurs sont capables de calmer le coeur — fait signalé il y a trois siècles par MATTIOLI —, n'est pas parvenu à s'implanter comme cardiotonique dans la pratique médicale, malgré les recommandations de GERMAIN SÉE, malgré les tentatives instituées chez nous dans cette voie (PEL et VAN SPANJE). Le lis des vallées renferme, à côté du glucoside cardiotonique, la *convallamarine*, dissociée sous l'influence des acides en convallamarétine et sucre, un second glucoside, la *convallarine* (MARMÉ), qui n'est plus cardiotonique mais possède une action purgative. JANOWSKI recommande chaleureusement le muguet contre toutes les hydropisies, d'origine rénale ou hépatique. BUSTAMENTE le place même au dessus de la digitale, malgré qu'il doive reconnaître que dans certains cas il détermine de l'hémoptysie, de la dyspnée et d'autres phénomènes fâcheux. Mais ces louanges outrées ne survivront pas plus longtemps que la recommandation de GERMAIN SÉE, qui porta jusqu'aux nues les excellents effets de l'extrait (de fleurs, de feuilles et de racines) de convallaria majalis à des doses de 1 à 2 gr. 3 à 4 fois par jour. Jusqu'ici en effet il n'y a aucune raison pour rejeter l'avis de PEL et de STILLER, qui croient que, quand il existe une indication urgente pour l'emploi d'un cardiotonique, il n'y a pas lieu de tenter un essai avec le muguet.

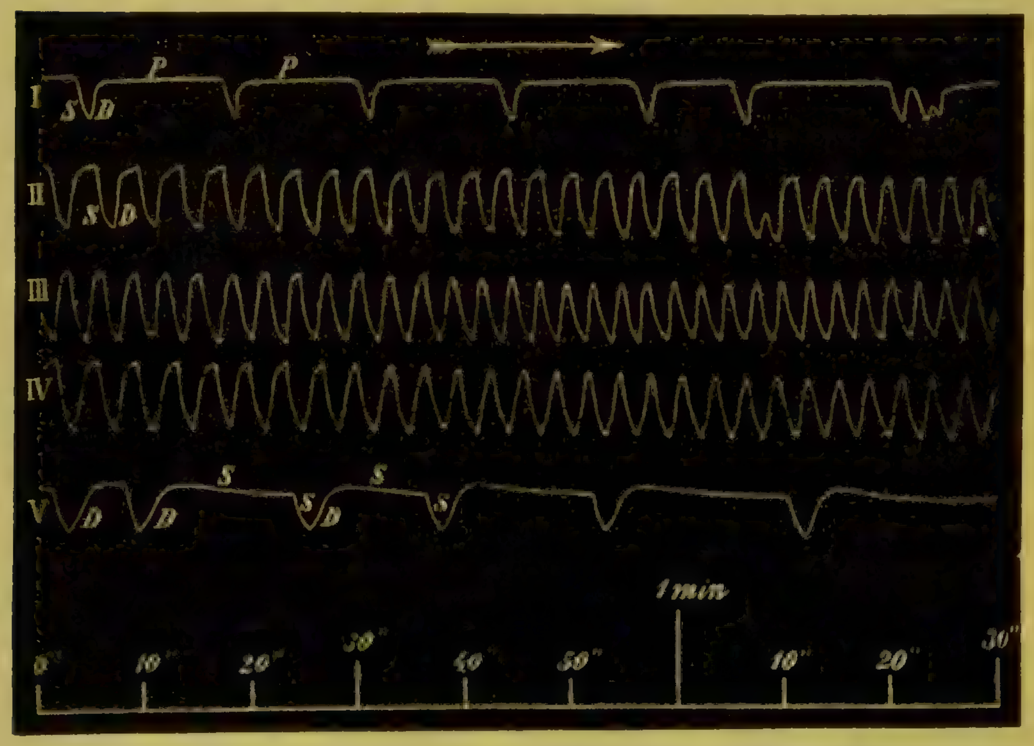
On cite un peu partout *comme avantages de la scille, de l'adonis et du muguet*, qu'ils ne provoquent pas de phénomènes d'intoxication et qu'ils ne développent pas d'effet cumulatif. A mon avis, ce sont là des appréciations qui ne se justifient guère. La scille, l'adonis et la convallaria renferment des glucosides à action énergique capables de provoquer du vomissement, de la diarrhée, des troubles digestifs violents. D'autre part on comprend difficilement pourquoi des cardiotoniques comme la scille, le muguet et l'adonis, ne provoqueraient jamais d'effet cumulatif, alors que la digitale possède cette propriété D'ailleurs quand on administre la digitale selon toutes les règles de l'art, il n'y a guère lieu de redouter ces effets cumulatifs.

Le meilleur succédané de la digitale est sans aucun doute le STROPHANTUS HISPIDUS, dont le prof. FRASER a enrichi, dans le vrai sens du mot, l'arsenal thérapeutique. Si vous voulez connaître un modèle de la façon dont il faut aujourd'hui étudier l'histoire naturelle, la chimie, la pharmacologie d'un nouveau remède, consultez l'ouvrage de FRASER. Cet auteur a étudié durant plusieurs années ce remède à tête reposée, sans importuner constamment le monde scientifique par des communications préliminaires. Le principe actif du strophantus est — vous le savez déjà — la *strophantine*, un glucoside très amer (1 : 300000) soluble dans l'eau, insoluble dans le chloroforme. Sous l'influence, comme nous l'avons dit dans notre précédente conférence,

des acides dilués, de même que sous l'influence de grandes quantités de ptyaline, la strophantine se décompose en strophantidine et en sucre. On trouve dans le strophantus, à côté de la strophantine, de *l'acide combique*, ainsi que d'autres substances inconnues. Il n'existe donc a priori aucun motif pour identifier absolument l'effet thérapeutique du strophantus avec celui de la strophantine.

La strophantine de FRASER ($C_{20} H_{34} O_{10}$) est le cardiotonique le plus puissant que nous connaissions. Le coeur isolé de grenouille réagit encore indubitablement vis-à-vis de fractions de milligramme de strophantine si minimes qu'on parvient à peine à les déterminer en chiffres, et de la même façon que vis-à-vis d'une quan-

Fig. XIX.
Influence du sang chargé de strophantine (1 : 50000) sur le coeur isolé de grenouille à 18° C.



I. tracé normal. II. 25 secondes. III. 4 minutes. IV. 6 minutes. V. 10 minutes après passage de sang chargé de strophantine.

tité de digitaline 150 à 250 fois plus forte. La fig. XIX prouve ce fait sans conteste. Comme vous le voyez, en proportion de 1 sur 50.000 et à la température de 18° C., la strophantine augmente quasi immédiatement d'une façon notable la fréquence des mouvements cardiaques et son travail utile (fig. XIX : I, II, III). En même temps elle nous apparaît comme un poison si violent qu'après 10 minutes on observe déjà l'allongement colossal de la systole, qui amène l'arrêt systolique complet, le tétanos du myocarde (V).

Toutefois chez la grenouille et le mammifère non mutilés il

semble exister *une différence importante entre l'action de la digitaline et celle de la strophantine*. Ce fait ne s'applique pas à l'action cardiaque, car les trois stades de TRAUBE, les deux stades de CUSHNY, c.-à-d. l'irritation du centre du vague à côté de l'irritation du muscle cardiaque, appartiennent à l'action du strophantus aussi bien qu'à celle de la digitale, quoique sans aucun doute le centre du vague soit plus sensible à l'influence de la digitale qu'à celle du strophantus et que par contre le muscle cardiaque soit beaucoup plus sensible à l'effet du strophantus qu'à celui de la digitale. Disons, entre parenthèses, que CANTANI se base sur cette différence pour ranger le strophantus parmi les myocardio-kinétiques et la digitale parmi les myoneurocardio-kinétiques, alors qu'il place l'adonis parmi les neuromyocardio-kinétiques. Mais cette division, qui fait agir le strophantus d'une façon exclusive sur le muscle cardiaque, ne peut se soutenir. En effet, le ralentissement du pouls qui survient chez l'homme après usage du strophantus ne peut pas dépendre de l'excitation du myocarde. Le centre du vague est bel et bien sensible à l'action de la strophantine, mais le centre vaso-moteur et les muscles lisses des petites artères ne montrent que peu ou point de sensibilité vis-à-vis de ce glucoside. En d'autres mots, la *strophantine* et le *strophantus ne sont pas des angiotoniques comme la digitale* ou, pour ne pas être trop catégorique, le strophantus n'est qu'un angiotonique excessivement faible, tandis que la digitale est un angiotonique énergique.

Toutes conditions égales donc, la strophantine — je ne parle pas du strophantus — doit céder le pas, comme diurétique indirect, devant la digitale, probablement parce qu'elle n'exerce pas d'influence aussi énergique sur la vitesse et la pression circulatoires. Pour ce qui regarde les autres effets du strophantus, FRASER montra que le *système nerveux central* est déprimé tout au plus à un très faible degré sous l'influence de ce glucoside (LANGGAARD, au contraire, en fait un sédatif cérébral et spinal), que ce dernier peut paralyser chez les animaux les *terminaisons des nerfs sensibles*, mais qu'il ne se prête pas à remplacer la cocaïne, par ex. dans le but d'anesthésier la conjonctive (PANAS); qu'à fortes doses il paralyse *les terminaisons des nerfs moteurs* (action curariforme) et provoque des contractions fibrillaires spontanées dans les *muscles striés*. La contraction de ceux-ci persiste longtemps après l'excitation et conduit finalement à la rigidité cadavérique. Mais avant que, chez le mammifère non mutilé, tous ces effets se déclarent, la mort est déjà longtemps survenue par arrêt du coeur.

J'ai déjà signalé plus haut le fait qu'on ne peut comparer *l'action du strophantus et celle de la strophantine*. Ainsi l'effet diurétique du strophantus (extrait ou teinture) peut déjà être constaté chez

l'homme sain et est, chez l'homme malade, beaucoup plus marquée que celle de la strophantine. On dirait donc qu'à côté de la strophantine le strophantus renferme une substance diurétique. L'action sédative sur le système nerveux central est aussi beaucoup plus caractérisée pour le strophantus que pour la strophantine.

Malgré ses propriétés fortement cardiotôniques le strophantus au point de vue des *effets thérapeutiques* doit baisser pavillon devant la digitale. Ce fait n'étonnera guère! La *digitale est à la fois un cardiotonique et un angiotonique, tandis que le strophantus est seulement ou presque seulement cardiotonique.* Si, dans un cas donné, la digitale se montre infidèle, vous n'aurez guère à compter sur l'emploi du strophantus (BALFOUR). Si, au contraire, vous redoutez l'effet angiotonique énergique de la digitale, vous trouverez dans le strophantus un succédané fidèle dans tous les cas de troubles de compensation, tant chez les enfants que chez les vieillards, dans tous les cas de „weakened and irritable heart", partout en un mot où dans les affections cardiaques vous voulez obtenir une exagération de la diurèse et une action tonifiante sur le myocarde (WILCOX). Le strophantus peut calmer la tachycardie du goître et de la maladie de GRAVES ou de BASEDOW (YOUNG LAFAYETTE, FERGUS). Ne vous laissez cependant pas induire en erreur, en ajoutant trop de foi à ceux qui prétendent que le *strophantus* ne présente *aucun danger* pour le malade, qu'on n'a pas à craindre des effets cumulatifs, etc. . . Des empoisonnements par le strophantus, caracterisés par des vomissements violents, de la diarrhée, des bourdonnements d'oreille, de la céphalalgie et du collapsus, ne sont nullement rares. Sur 120 cas de malades traités par le strophantus on a constaté trois cas de mort subite, sans qu'on pût retrouver à l'autopsie la cause de la mort (LEWIN). Il faut ici encore appliquer le précepte général de la pharmacothérapie que les remèdes à action énergique peuvent et doivent, dans des circonstances données, devenir des poisons dangereux. Pas de soleil sans ombre!

La *forme* utilisée le plus généralement est la *teinture de semences de strophantus 1: 20*, à la dose de 5 à 10 gouttes, 3 à 4 fois par jour dans de l'eau. Vous ne pouvez toutefois considérer cette dose (pour adultes) que comme une simple indication globale. Sans vouloir trancher la question de savoir s'il fallait incriminer la concentration de la teinture ou la susceptibilité individuelle, j'ai plusieurs fois observé un début d'intoxication après une dose journalière de 20 à 25 gouttes. Il est donc prudent de commencer en général par *3 à 4 gouttes 3 fois par jour.* D'autre part, dans un cas de dégénérescence cardiaque, chez une femme d'âge, je n'obtins de résultat thérapeutique qu'en élevant la dose à 15 à 20 gouttes

3 fois par jour; mais aussi cette dose donna un succès éclatant. Il fallait dans ce cas, qui comme tous ceux de cette espèce avait ses hauts et ses bas, recourir à cette dose forte, quasi toxique, pour obtenir le résultat thérapeutique désiré. Cette incertitude dans les doses amène naturellement la question s'il ne vaudrait pas mieux de recourir dans nos prescriptions à une préparation beaucoup plus constante, plus pure, facilement soluble dans l'eau, à la strophantine elle même. On prescrit *la strophantine à la dose de* $^2/_{10}$ *à 1 mgr. par jour*, et pour *l'injection sous-cutanée* $^1/_2$ *à* $^3/_4$ *milligr. par jour.* Mais *ces doses même me semblent assez arbitraires*, et à mon avis la dose prescrite pour l'injection hypodermique est relativement très élevée, car Piotrowska a démontré que la strophantine administrée par la voie gastrique est 6 fois moins toxique qu'en injection hypodermique. Or, aussi longtemps que l'on n'établira pas un dosage de la strophantine beaucoup plus exact que celui de la teinture de strophantus, nous recommanderons *celle-ci* comme *la meilleure forme de dispensation*, avec d'autant plus de conviction qu'elle renferme probablement des éléments constitutifs à action diurétique, qui peuvent valoir comme des adjuvants.

Vous ne serez pas étonnés d'apprendre que dans le cours de ces dernières années on a aussi recommandé *des combinaisons du strophantus avec d'autres médicaments*, qu'on a même prescrit simultanément le strophantus et la digitale. Fürbringer par ex. recommande la combinaison suivante: Infusion de digitale 2/150, citrate de caféine 2 gr., teinture de strophantus 5 gr., acétate de potasse liquide 60 gr., suc de réglisse 5 gr., 4 à 5 fois par jour 1 cuiller à soupe. Sans vouloir nuire au prestige de toute autre combinaison, je ne puis pas passer sous silence le fait que l'on n'a eu qu'à se louer dans mon service médical des effets thérapeutiques d'une *combinaison de strophantus et de diurétine* dans les cas d'hydropisie d'origine cardiaque (diurétine 8 gr., eau ordinaire 100 gr., teinture de strophantus 1,5 à 2 gr., 4 à 5 fois par jour 1 cuiller à soupe).

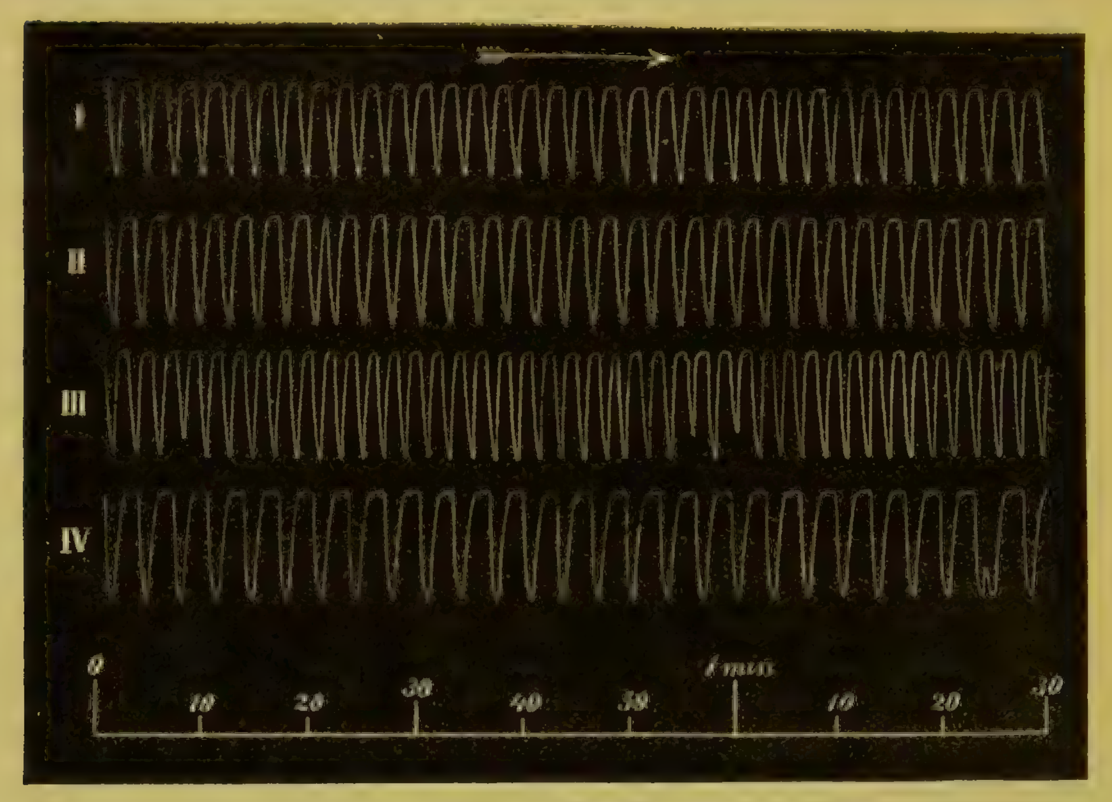
Je pourrais m'arrêter ici, la description des cardiotoniques vrais étant épuisée. Mais il faut tenir compte aussi de la pratique clinique, qui, dans les circonstances où les glucosides, doués de la propriété caractéristique d'élever l'effet utile du travail cardiaque, ne conduisent pas au but, recourt, pour les remplacer, à de *faux cardiotoniques*, à la *caféine* et à la *spartéine*.

Or, la caféine ou triméthylxanthine, combinaison azotée bien connue, est un excellent diurétique et un excitant fidèle de l'encéphale; en d'autres mots, grâces à l'augmentation de la diurèse et à l'excitation des grands centres médullaires présidant à l'activité cardiaque, la caféine peut rendre des services incontestables dans

certains cas d'hydropisie d'origine cardiaque, bien que le médicament n'agisse nullement sur le muscle cardiaque ou sur le coeur lui-même, comme vous le démontre la courbe de la figure XX

Fig. XX.

Influence du citrate de caféine (1 sur 2666) sur le coeur isolé de grenouille.



I. Tracé avant l'expérience. II. tracé 11',24" après passage de sang chargé de caféine, III. 24',18" après. IV. 43',12" après.

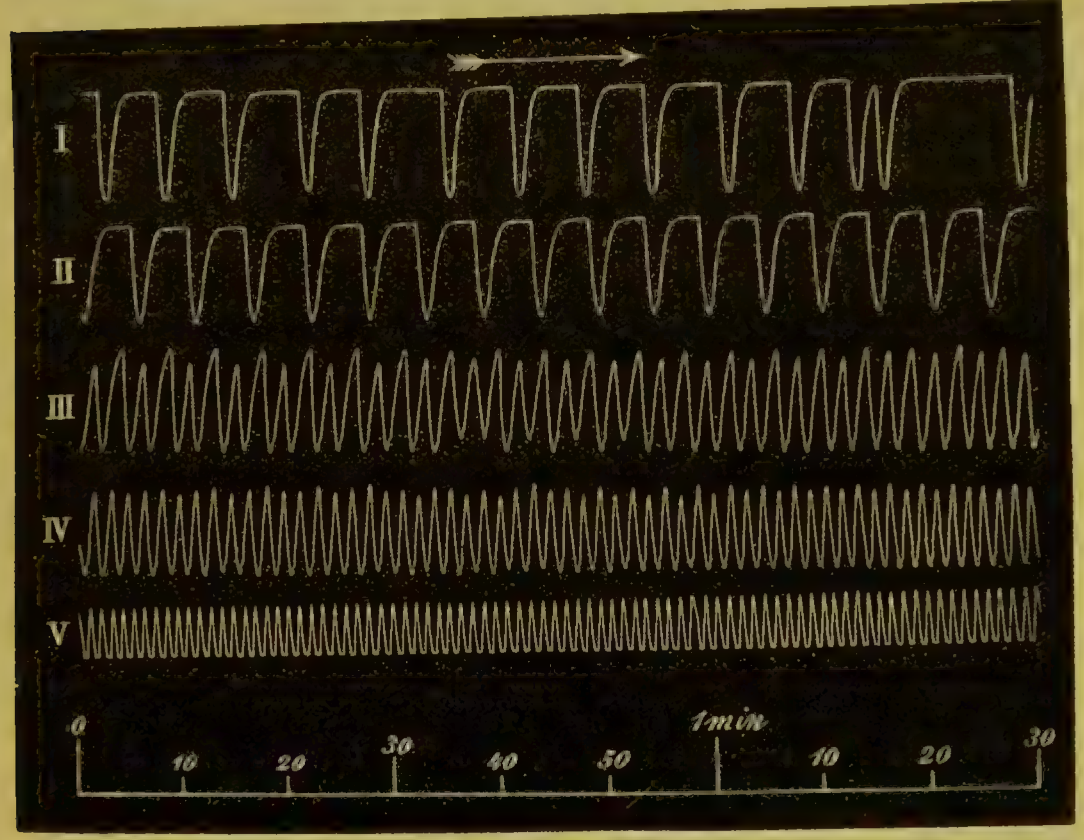
produite par le coeur irrigué d'une solution de caféine. D'ailleurs nous aurons encore à revenir plus tard sur la caféine et sur son influence pharmacothérapeutique.

Je crois d'autre part que c'est ici le lieu de traiter de la *spartéine.* Les plantes appelées spartium scoparium, sarothamnus scoparius, spartium junceum, sont des remèdes diurétiques populaires de la famille des légumineuses connus depuis longtemps. La spartéine, l'alcaloïde incolore, liquide, anoxygéné, à odeur repoussante, qu'on extrait des sommités du spartium scoparium, n'a été introduite en thérapeutique que depuis une dizaine d'années. Comme dérivé direct de la pyridine, ayant pour formule $C_{15} H_{26} N_2$, la spartéine rappelle par sa constitution chimique deux autres alcaloïdes, liquides, anoxygénés, la coniine et la nicotine, dont elle se rapproche aussi à plus d'un point de vue dans son action physiologique, fait qui résulte des anciennes expériences de Fick et de celles plus récentes de Cushny. Comment se fait-il donc qu'un alcaloïde, qui produit les effets de la coniine et du curare, qui est myotique comme la nicotine, a eu l'honneur d'être rangé

parmi les „médicaments dynamiques et régulateurs du coeur", non seulement à côté mais même, par G. Sée, au dessus de la digitale? Cet alcaloïde ou plutôt son sulfate facilement soluble ne produit pas la moindre action favorable sur le muscle cardiaque. Superficiellement il se rapproche de la digitale et du strophantus là où il produit de la tachycardie, comme le montre la fig. XXI, qui représente la courbe produite par un coeur de

Fig. XXI.

Influence de sulfate de spartéine sur le coeur isolé de grenouille.



I. Tracé normal. II. 6'27". III. 14'31". IV. 22'18". V. 30'15" après passage de sang renfermant de la spartéine.

grenouille traversé par du sang contenant une solution de sulfate de spartéine (1 : 2500). Déjà après quelques minutes on voit survenir une augmentation de fréquence des contractions cardiaques II; le coeur bat de plus en plus vite, comme s'il était constamment fouetté. Mais cette augmentation de fréquence ne produit pas le moindre effet utile ou bien celui-ci n'existe que durant une période de temps très courte. D'ailleurs bientôt l'intensité de chaque contraction cardiaque baisse; on voit survenir après peu de temps un pouls bigéminé (III); à ce moment, en même temps que la fréquence des pulsations s'accroît (IV en V), l'intensité baisse à tel point qu'on est autorisé à parler d'épuisement par activité exagérée. Le débit du coeur diminue progressivement et à aucun moment de l'expérience on ne constate l'allongement de la systole

qui caractérise l'effet de la digitaline et de la strophantine.

Donc, à en juger par l'expérience sur le coeur isolé de grenouille, la spartéine ne peut pas revendiquer le nom de cardiotonique. Quand le coeur est resté en place et quand il ne s'agit pas seulement du coeur de grenouille mais du coeur des mammifères, la spartéine développe une action semblable à celle de la nicotine et de la coniine. En effet elle augmente les pauses qui séparent les contractions cardiaques, provoque le pouls rare et fait arrêter momentanément le coeur en diastole; le coeur après cet arrêt reprend ses contractions, mais il ne réagit dorénavant plus aux irritations des terminaisons du vague. De ce côté donc encore on ne constate aucun phénomène qui témoigne d'un exagération du travail utile, d'un effet cardiotonique. Ce serait en tout cas à tort si, à côté des nombreux jugements défavorables de pharmacologues expérimentateurs (FICK, CUSHNY, SCOFONE et BATTISTINI), je ne signalais pas l'opinion de LABORDE et LEGROS, qui identifient l'action de la spartéine sur le vague avec celle de la digitaline, l'opinion de GLUZINSKI qui se range à côté de LABORDE et LEGROS et qui reconnaît à la spartéine les trois stades d'action de la digitale, l'opinion enfin de PAWLOW qui en fait un cardiotonique et un angiotonique.

La même divergence de vues, voire même beaucoup plus accentuée, existe entre les cliniciens qui ont prescrit la spartéine comme succédané de la digitale en cas de travail insuffisant du coeur. Presque tous admettent qu'elle augmente la fréquence des pulsations cardiaques. Mais tandis que quelques-uns y voient un cardiotonique, un angiotonique, un diurétique, d'autres la rejettent comme un remède totalement insuffisant et infidèle. Quelques-uns l'associent à la digitale, d'autres la donnent seulement au début des troubles de compensation; d'autres au contraire la prescrivent seulement aussi longtemps que la compensation n'est pas compromise, dans le but de soutenir l'énergie du coeur (G. SÉE, KURLOFF, VOIGT, LEO, PAWLOW, LEECH, ROHDE, PAWINSKI et d'autres).

D'après LANGLOIS et MAURANGE, la spartéine est si peu toxique qu'ils recommandent une injection sous-cutanée de 30 à 40 mgr. de spartéine et 10 milligr. de chlorhydr. de morphine au début de la narcose chloroformique comme le meilleur moyen pour protéger le coeur contre l'effet funeste du chloroforme et pour faire évoluer la narcose sans troubles ni dangers. D'après d'autres, au contraire, la spartéine est un médicament vraiment dangereux dont il faut craindre durant la narcose chloroformique les symptômes toxiques: vertige, céphalalgie, nausées, palpitations cardiaques (VOIGT).

De quel côté se trouve ici la vérité? Si l'on ne veut pas mettre en doute la bonne foi des observateurs et des expérimentateurs, il n'y a qu'une conclusion qui s'impose, c'est celle que les expérimentateurs ne se sont pas adressés au même produit, qu'il y a spartéine et spartéine tout comme il existe de la différence entre le spartium scoparium et le spartium junceum. Peut-être faut-il chercher la différence simplement dans une addition plus ou moins forte du corps indifférent, la *scoparine* ($C_{21} H_{22} O_{10}$), qui est probablement un glucoside et un cardiotonique et qui est connu comme diurétique (MEAD, DUJARDIN-BEAUMETZ). Mais aussi longtemps que sur ce point nos connaissances ne seront pas plus avancées qu'aujourd'hui, je n'oserais prendre sur ma responsabilité de recommander la spartéine comme un succédané de la digitale. D'ailleurs là où l'on veut fouetter momentanément l'action cardiaque, on recourra plus avantageusement à la caféine et aux boissons alcooliques. Je me sens aussi plus porté à déconseiller qu'à recommander l'emploi de la spartéine comme agent calmant contre le tremblement (POTTS), et comme antipyrétique dans l'érysipèle, (où on l'applique sur une partie de peau saine en solution de 4 à 5°/₀, couvrant ensuite l'endroit enduit de taffetas gommé et d'une bande: GUINARD et GELÉE).

Faut-il ranger encore parmi les succédanés de la digitale *l'herbe de grindelia robusta*, une plante appartenant à la famille des composées, dont les principes constitutifs semblent représenter surtout des résines et qui devrait son action favorable dans l'asthme, l'emphysème, la bronchite etc... à ses propriétés cardiotoniques et angiotoniques (BOTKIN, LUIGI D'AMORE)? Je ne me donnerai pas la peine d'approfondir cette question, car ce remède, recommandé il y a environ une dizaine d'années, est tombé aujourd'hui dans l'oubli.

CINQUANTE-HUITIÈME CONFÉRENCE.

Angiotoniques.

Médicaments vaso-constricteurs. Importance des angiotoniques comme remèdes hémostatiques et ecboliques, agissant par résorption.

I. *Seigle ergoté*; Ergotisme spasmodique et gangréneux et leur rapport avec la cornutine et l'acide sphacélinique. Action ecbolique du seigle ergoté. Ses éléments constitutifs. Système de KOBERT: acide ergotinique, acide sphacélinique et cornutine. Hypothèse de JACOBI, qui regarde la sphacélotoxine comme le principe actif du seigle ergoté. Chrysotoxine et sécalintoxine. Ergotinine. *Action thérapeutique.* Seigle ergoté contre la faiblesse des contractions utérines, comme hémostatique. Explication de l'influence hémostatique de l'injection sous-cutanée d'extrait de seigle ergoté et de cornutine, d'après ZWEIFEL. Seigle ergoté contre les affections nerveuses, etc. Application externe contre les anévrysmes et les tumeurs. Intoxication médicamenteuse par le seigle ergoté. *Modes d'administration et doses.* Extrait de seigle ergoté. Ergotine. Précautions à prendre en cas d'injection hypodermique d'ergotine. Ergotinol. Combinaison de seigle ergoté ou d'ergotine avec d'autres remèdes. Succédanés du seigle ergoté: Ustilago maïdis, R. gossypii, Turnera aphrodisiaca, Viscum album, Capsicum, Thuya, Viburnum, Sabina.

II. *Hydrastis canadensis.* Eléments constitutifs. Rapports chimiques de l'hydrastine et de l'hydrastinine avec les alcaloïdes de l'opium. Action physiologique de l'hydrastine et de l'hydrastinine. Cotarnine. Stypticine. Emploi thérapeutique: comme antiménorrhagique, contre la toux, etc. Modes d'administration: comme extrait et non comme alcaloïde.

Dans notre schéma pharmacothérapeutique nous divisons les hématocinétiques en cardiocinétiques et angiocinétiques. Mais tandis que du premier groupe il n'y a que les cardiotoniques dont on se sert en thérapeutique, on emploie comme remèdes aussi bien les agents chimiques vis-à-vis desquels les vaisseaux réagissent par le rétrécissement de leur lumière, par la contraction, c.-à-d. les angiotoniques, que ceux vis-à-vis desquels les vaisseaux réagissent par la dilatation, par la paralysie musculaire, c.-à-d. les angioplégiques. Et quand je parle ici de vaisseaux sanguins, tout le monde comprend qu'il s'agit dans l'espèce du système vasculaire périphérique c.-à-d. des petites artères et des artérioles, qui forment la transition entre les artères et les capillaires.

Je vous propose de rattacher directement a l'étude des cardiotoniques celle des *angiotoniques*. Notre arsenal thérapeutique est relativement riche en angiotoniques. Signalons d'abord les *éléments constituants de la digitale* et la plupart des médicaments qui appartiennent au groupe de la digitale. Leur action est, vous en souvenez, à la fois périphérique et centrale. Le rétrécissement des vaisseaux qu'ils déterminent dépend aussi bien de l'excitation des fibres lisses de la paroi artérielle que de celle du centre vaso-moteur. Sous ce rapport — tous les angiotoniques ressemblent aux principes actifs du groupe de la digitale. Bien que chez quelques-uns, comme la strychnine, l'action sur le centre vaso-moteur prédomine tellement qu'on serait porté à parler d'une affinité spécifique, tandis que chez d'autres (la nicotine p. e.) c'est l'action sur les vaisseaux lisses qui semble prévaloir, il n'y a en effet aucun médicament angiotonique, dont l'action ne soit pas déterminée pas les deux éléments de la pression sanguine à la fois.

A côté de la plupart des médicaments du groupe de la digitale, à côté de la nicotine et de la strychnine, je vous citerai encore la quinine, la cocaïne, les sels ammoniacaux, la physostigmine, comme agents chimiques vaso-constricteurs. Et cependant ce ne sont pas encore ces médicaments là que nous rangeons dans le groupe des angiotoniques. En effet, ce groupe pharmacothérapeutique ne trouve sa raison d'être que dans un but thérapeutique tout particulier à savoir celui de *diminuer ou de faire cesser les hémorrhagies survenant dans les organes internes par l'intermédiaire de la contraction vasculaire.* La contraction vasculaire n'est donc pas le but direct, mais le but indirect. Dans le même ordre d'idées on pourrait évidemment se servir de l'augmentation de la pression sanguine déterminée par la contraction vasculaire, pour obtenir des effets cardiotoniques. On relèverait de cette façon le travail du ventricule gauche, on augmenterait la différence de tension entre le sang artériel et le sang veineux, et les symptômes de stase seraient conjurés. Cependant la plupart des cardiotoniques étant en même temps des angiotoniques il serait tout à fait superflu employer des angiotoniques dans le but d'obtenir des effets cardiotoniques. *Mais tel n'est plus le cas, si l'on applique les angiotoniques comme styptiques et hémostatiques agissant par résorption.* L'expérience a démontré que les hémorrhagies spontanées survenant dans les organes internes peuvent être conjurées par des médicaments introduits dans le courant circulatoire et que la plupart de ces médicaments appartiennent au groupe des angiotoniques. C'est pour ce motif que nous n'avons inscrit comme angiotoniques dans notre schéma pharmacothérapeutique, que les styptiques internes: seigle ergoté, hydrastis canadensis, etc.

Cependant la vérité entière n'est pas encore là. Les angiotoniques en question ne se montrent styptiques, à action générale, non ambiguë, que *quand il s'agit d'hémorrhagies utérines*. Non qu'ils seraient inactifs contre les *hémorrhagies survenant dans d'autres organes*. Mais pour ces hémorrhagies la question se pose si *l'effet styptique est déterminé exclusivement par résorption* ou bien s'il est en même temps le résultat de processus réflexes, provoqués par une irritation locale. Et, il en faut convenir sans aucune restriction, jusqu'ici personne n'a réussi à démontrer qu'il s'agit dans ces cas exclusivement d'une action générale, après résorption. N'oublions pas du reste que les fibres lisses de l'utérus et spécialement celles de l'utérus gravide sont si sensibles à l'action de ces médicaments, se contractent si aisément sous leur influence, qu'il y a lieu de se poser encore une fois la question si la contraction des muscles lisses n'est pas elle-même l'effet principal, tandis que toute l'action angiotonique n'a peut-être presque rien à voir avec l'effet final. Pour éviter toute controverse, je vous propose donc, en nous basant sur l'action utérine incontestable de ces médicaments, de les appeler médicaments *ecboliques* (de ἐκ et βάλλω, expulser, abortif), *ocytociques* (ὠκύς rapide, τόκος accouchement, accélérant l'accouchement) ou antiménorrhagiques. Ces dénominations expriment l'action principale sans rien préjuger de la manière dont s'accomplit cette action. En leur donnant, au contraire, le nom d'angiotoniques, on agit de parti pris et l'on se met — je suis le premier à le reconnaître — sur une pente glissante. D'ailleurs, s'il y a plusieurs angiotoniques: la digitale, la strychnine, la quinine, la physostigmine, qui ont des propriétés ecboliques ou emménagogues (favorisant la menstruation, μῆνες menses, et ἄγω) il n'y a aucun d'entre eux qui agisse comme styptique à action générale, comme ecbolique, d'une façon aussi sûre que le seigle ergoté et ses succédanés. Dans l'effet de ces derniers médicaments il doit donc entrer encore autre chose en jeu qu'une action purement angiotonique. Augmentent-ils peut-être la coagulabilité du sang (Fellner), excitent-ils encore d'autres fibres lisses que celles de l'utérus et des vaisseaux sanguins? On attend encore toujours la solution à donner à ces questions; mais on comprend qu'en attendant il était en tout cas légitime de les ranger parmi les angiotoniques, si dans le schéma pharmaceutique on voulait tenir compte à la fois de l'action physiologique et de l'usage thérapeutique.

I. Seigle ergoté. On n'exagère pas en disant qu'on a rempli des livres entiers avec les détails relatifs à la composition chimique et à l'action physiologique du seigle ergoté.

Il faut à ce propos rappeler tout d'abord les descriptions de ces

maladies populaires, renaissant sans cesse, connues depuis le 9me siècle sous le nom de *ignis sacer, raphania, ergotisme*. Le pharmacologue perse MUWAFFAK en donna la première description médicale. Ces affections semblent avoir épargné notre pays depuis la fin du 15me siècle, mais elles sévirent encore au siècle dernier et dans la première moitié de celui-ci en France, en Allemagne, en Suède et Norvège, en Italie, dans la presqu'île ibérienne, en Russie et dans certaines contrées de l'Amérique. Même de nos jours encore on rencontre des foyers isolés en Russie, bien que le Gouvernement russe proclame que l'ergotisme est totalement inconnu en Russie (GRÜNFELD).

Ces intoxications endémiques se produisent, d'après l'opinion généralement reçue, par l'usage du pain fabriqué au moyen de grain frais (surtout de seigle), qui, avant d'être moulu est insuffisamment dépourvu des moississures qui s'y attachent. Ces intoxications déterminent la soi-disant *malade prurigineuse*, qui peut présenter deux formes. Dans la première forme qu'on appelle *ergotisme spasmodique ou convulsif*, la sensation anormale de prurit s'accompagne ou est suivie de convulsions intenses dans les extrémités. La seconde forme, appelée *ergotisme gangréneux*, se caractérise par une gangrène spontanée qui entame les phalanges des doigts, des orteils, les mains ou les jambes, ou même toute une extrémité, et s'accompagne ou non de démangeaisons dans les parties maladies. Ces deux formes différentes, qui peuvent conduire à la perte de la vision par une cataracte concomitante (TEPELJASCHIN), correspondent, d'après KOBERT, à deux principes constituants principaux du seigle ergoté. La forme gangréneuse est déterminée par le seigle ergoté qui renferme surtout de *l'acide sphacélinique*; la forme spasmodique est produite par la *cornutine*. D'après cet auteur donc, l'ergotisme produit par l'ergot peut prendre l'une ou l'autre forme d'après la prédominance de l'acide sphacélinique ou de la cornutine.

Nous arrivons ainsi tout naturellement à la question tant débattue, tant de fois remise sur le tapis, interprétée de tant de manières différentes et jusqu'ici insuffisamment résolue, *des principes médicamenteux actifs du seigle ergoté*. Il est impossible d'entamer ce problème sans mettre en relief la propriété thérapeutique de l'ergot ou seigle maternel [1]), que les Chinois connaissent depuis des siècles et que les Européens n'ont découverte que vers la fin

---

[1]) Le nom de seigle maternel (Moederkoorn), n'a cependant pas été donné en vertu de son action sur la matrice. Il a été emprunté à l'anecdote mythologique qu'une déesse, présentée sous forme d'une mère, circule invisiblement le long des champs de blés et laisse dans les épis la trace de sa présence.

du 17me siècle (Camerarius), notamment celle *de provoquer des contractions énergiques de l'utérus gravide et d'arrêter les ménorrhagies de la matrice.* Le problème doit donc se formuler comme suit: *A quel principe ou à quels éléments constitutifs faut-il attribuer l'ergotisme spasmodique, l'ergotisme gangréneux, la sensibilité à l'action de l'ergot des muscles lisses de l'utérus?* Faut-il attribuer ces divers effets à un seul et même principe actif? Ou bien l'ergot renferme-t-il diverses substances actives, dont l'action physiologique et toxique, dont les vertus thérapeutiques diffèrent les unes des autres?

On pouvait a priori admettre le fait que la composition de l'ergot devait être complexe, qu'elle serait pour les pharmacologues un vrait casse-tête. L'ergot représente le *sclerotium du Claviceps purpurea*, qu'on recueille peu de temps avant la maturité des épis de blé, sur lesquels il vit en parasite. La période de la récolte, l'espèce de blé où il vit ne peuvent être indifférentes au point de vue de la composition chimique. L'ergot renferme de *l'albumine*, de la *lécithine* et des produits de décomposition de ces deux substances: *la choline*, *la triméthylamine*, *la vernine*, *l'asparagine*, *la leucine.* Il renferme encore de la *cholestérine* (ou la *phytostéarine*, qu'on considère comme ayant la même structure chimique) et des *matières colorantes* (scléroérythrine, scléroxanthine, scléroïdine), *de la graisse*, *de la résine*, *des acides* (entre autres de l'acide lactique, de l'acide formique), de la *mucine végétale*, du *sucre* (mannite, mycose, tréhalose). Mais ce ne sont pas ces substances qui donnent à l'ergot ses propriétés médicamenteuses. Celles-ci sont plutôt produites par des *éléments spécifiques*, qui appartiennent en partie aux alcaloïdes azotés, et qu'on appelle *ergotine*, *ergotinine*, *ecboline*, *cornutine*, *sclérocristalline*, en partie *aux principes non azotés à caractère acide* et qui portent le nom de *sclérotoxine*, *acides ergotinique* et *sphacélinique.* A part l'ergotinine de Tanret (sclérocristalline de Podwyssotzki) aucune de ces substances ne parut apte à cristalliser. Il n'est donc pas difficile de comprendre les contradictions on ne peut plus formelles, qui se trouvent dans la littérature à propos de l'action physiologique et de la valeur thérapeutique de ces différents éléments constituants.

On éprouva donc un véritable soulagement lorsque Kobert prétendit avoir trouvé le chemin dans ce dédale d'opinions et d'observations contradictoires. En proclamant l'inactivité de l'ergotinine de Tanret, il attribua l'action caractéristique de l'ergot à trois corps chimiques que l'on ne peut chimiquement isoler d'une façon absolument pure, mais qui se différencient nettement au point de vue de leur action physiologique: d'abord la *cornutine* et puis les *deux acides ergotinique* et *sphacélinique.* En développant son système de plus en plus, Kobert ne tarda pas à attribuer à la *cornutine*

l'action spécifique qui provoque l'ergotisme spasmodique ainsi que la réaction spéciale de l'utérus. La *sphacéline* serait *l'élément spécifique* qui détermine *l'ergotisme gangréneux; l'acide ergotinique* enfin représenterait un *élément chimique dépourvu de toute valeur thérapeutique*, mais qui contribue à compléter le tableau toxique de l'ergotisme par son effet paralysant. Je me ralliai au système de Kobert, en l'appréciant d'autant plus que par des expériences personnelles j'eus pu me convaincre que les substances connues sous le nom d'ergotine ne possèdent que des propriétés paralysantes et ne développent absolument aucune action angiotonique. Et c'est dans cet ordre d'idées, que dans ces dernières années je proposai à vos prédécesseurs, Mrs., le schéma suivant, qui fait retrouver en un clin d'oeil les divers principes constituants de l'ergot de seigle et qui fait ressortir que la cornutine représente avant tout le remède angiotonique et ecbolique, thérapeutiquement utilisable.

Exposé schématique de quelques propriétés ainsi que de l'action physiologique des trois principaux éléments constitutifs de *l'ergot de seigle*, d'après Kobert.

Propriétés:	*Acide ergotinique.*	*Ac. sphacélinique.*	*Cornutine.*
Présence ou non d'azote.	dépourvu d'azote	dépourvu d'azote	alcaloïde.
Solubilité dans l'eau.	soluble	très peu soluble	soluble.
Solubilité dans l'alcool.	insoluble	soluble	soluble.
Action sur le système nerveux central,	paralysant	effets seulement secondaires	excitant (convulsions).
Centre vaso-moteur,	paralysant	action inconnue	excitation forte.
Vaisseaux périphériques,	paralysant jusqu'à un certain degré	excitant	excitant.
Muscles vasculaires et appareil ganglionnaires de la paroi vasculaire,	action dilatatrice et paralysante	constricteur et excitant	constricteur et excitant.
Utérus gravide,	sans action	*provoque des contractions intenses*	*provoque de fortes contractions.*
Fibres musculaires striées,	sans action	sans action (provoque du tétanos utérin)	crampes et rigidité musculaire.
Coeur,	sans action	sans action	ralentit le coeur par excitation du vague.
Nutrition parenchymateuse d'organes internes?	sans action	fortement troublée (gangrène et sphacèle de la crête de coq)	sansaction

Ce schéma fait ressortir nettement l'inefficacité de l'acide ergotinique et par contre l'action angiotonique marquée de l'acide sphacélinique, qui provoque la mort des tissus, sans l'intervention du système nerveux central, exclusivement par la contraction des fibres musculaires lisses renfermées dans les parois vasculaires et

la thrombose consécutive (Grünfeld). Ce sera le mérite impérissable de Kobert d'avoir prouvé péremptoirement par des expériences sur un animal qui s'y prête parfaitement (coq) la relation causale entre l'intoxication sphacélinique et l'ergotisme gangréneux. Je dis d'une façon péremptoire, car l'image macroscopique de la crête et de la barbe d'un coq empoisonné par l'acide sphacélinique, telle qu'on la trouve dans les publications de Kobert et Grünfeld, tout aussi bien que les préparations microscopiques des mêmes organes, de la thyroïde et du foie de l'animal d'expérience, que je vous présente ici, ne laissent pas le moindre doute sur le processus nécrosique. On croirait a priori que ce même acide sphacélinique doit exercer l'action la plus énergique sur les muscles lisses de l'utérus. Et cependant, dans le schéma de Kobebt c'est la cornutine et non la sphacéline qui est signalée comme la substance qui agit le plus activement sur l'utérus. Mais ici apparaît le côté faible du schéma de Kobert. Et, en effet, les propres expériences de Kobert ne concordent pas avec son schéma. Aucun des éléments constituants de l'ergot n'agit d'une façon aussi intense sur l'utérus que l'acide sphacélinique. Celui-ci produit le tétanos utérin, que la cornutine est incapable de provoquer. C'est seulement pour des raisons d'application médicale pratique que Kobert dans son schéma refuse à l'acide sphacélinique la place qu'il y mérite en *fait d'action sur l'utérus* et qu'il donne illégitimement à la cornutine. Mais voilà aussi pourquoi, comme Schmiedeberg le fit déjà remarquer et comme Jacobi le démontra plus amplement, le schéma de Kobert doit être abandonné. *L'acide sphacélinique*, ou, comme on l'a appelé plus tard, la *sphacélotoxine* est le *principe actif* de l'ergot, *la substance dont les médecins* font le plus de cas. Ce corps est un *angiotonique*, un *styptique* et un *ecbolique* par excellence et même, à très faibles doses (0,8 mgr.), il détermine du sphacèle. Au point de vue chimique cette substance est une résine non azotée à réaction faiblement acide, *très aisément décomposable* et dès lors très difficile à isoler à l'état pur. Dans l'ergot lui-même cette résine plus ou moins acide se trouve *combinée à des substances* qui ont *un caractère basique*, pour lesquelles elle présente une grande affinité. La *chrysotoxine* et la *sécalintoxine* représentent de pareils corps composés. Toutes deux ont l'action physiologique de la sphacélotoxine mais à un degré plus faible Au contraire, l'ergochrysine et la sécaline, qui sont des alcaloïdes purs très facilement cristallisables et qui forment avec la sphacélotoxine la *chrysotoxine* et la *sécalintoxine*, n'ont par elles-mêmes aucune activité. Jacobi pense qu'il existe plusieurs espèces de ces *sphacélotoxines composées*. Ainsi, par exemple, l'ergotinine de Tanret pourrait renfermer aussi de la sphacélotoxine,

de telle sorte qu'il faudrait la considérer comme de *l'ergotoxine*. D'après JACOBI, aucun des éléments constituants qu'il a retirés de l'ergot de seigle ne présente l'action convulsivante de la cornutine et la substance isolée par KELLER sous le nom de cornutine pure serait simplement identique à la chrysotoxine (spasmotine). Cependant il est de la dernière évidence que ce n'est pas encore le dernier mot sur les éléments actifs de l'ergot de seigle qui vient d'être dit par JACOBI. Les praticiens ne sont donc nullement en défaut, si, considérant tout ce qui a été dit et écrit à propos de la digitale, ils ne se soucient guère de tous ces tracas qu'on se donne pour trouver la substance active de l'ergot et s'ils continuent à prescrire l'ergot de seigle comme tel ou la substance qu'ils appellent à tort ergotine, mais qui n'est rien d'autre qu'un extrait hydro-alcoolique du seigle ergoté, préparé de façons différentes.

Usage thérapeutique. Il n'y a peut-être aucun remède qui soit prescrit avec tant de confiance que l'ergot contre *l'atonie utérine* par l'accoucheur. Si STEARNS, au commencement de ce siècle, sentit encore une fois le besoin de recommander à ses collègues ce remède si bien connu, à la fin de ce siècle l'ergot jouit d'une considération telle qu'il n'y a plus aucune raison de faire ressortir son pouvoir indubitable de favoriser les douleurs dans les cas d'*inertie utérine*. En effet de nos jours l'ergot est regardé comme indispensable dans la pratique obstétricale; il représente l'ecbolique ou mieux l'oxytocique par excellence, accélérant l'accouchement, favorisant la délivrance, et en même temps *l'hémostatique le plus puissant* de l'arsenal thérapeutique en cas de métrorrhagies.

Nous avons déjà signalé plus haut (p. 58) que l'effet hémostatique énergique, qui se manifeste surtout *dans les métrorrhagies post partum*, est dû beaucoup plus à la contraction intense des fibres lisses de l'utérus qu'à l'action angiotonique de l'ergot. Ajoutons ici que l'utérus gravide, qui présente déjà des contractions spontanées, est le plus sensible à l'effet du seigle maternel, à tel point que CANTANI, qui le range parmi les „spasmopoiétiques abortifs" doit reconnaître qu'il peut *tout au plus* rendre service comme *abortif* durant les premiers mois et non durant les derniers mois de la grossesse, qu'il est *impropre pour provoquer l'accouchement prématuré artificiel*, et qu'*il n'est guère fidèle comme emménagogue* (pour favoriser la menstruation). On a souvent essayé de fournir l'explication de cette action oxytocique, ecbolique, énergique, mais jusqu'ici on n'a pas entièrement réussi. On attend encore toujours une réponse à la question de savoir si l'ergot agit par intermédiaire de centres situés dans la moelle lombo-sacrée ou même dans

le cerveau, ou bien s'il fait contracter directement les muscles de l'utérus gravide (ELLINGER).

Déjà en 1830 l'ergot fut recommandé comme hémostatique dans les hémorrhagies autres que celles de l'utérus gravide et les métrorrhagies. SPAJRANI le fit prendre dans l'hémoptysie, l'épistaxis, l'hématurie. Mais son emploi général ne date que de l'époque où il fut administré *par la voie hypodermique.* Une fois recommandé sous cette forme (DRASCHE, 1867) l'ergot prit un essor des plus fameux. On le préconisa comme l'hémostatique par excellence dans les hémorrhagies internes. Mais les tentatives faites pour expliquer cet effet thérapeutique par les propriétés angiotoniques de l'ergot lui-même, tentatives auxquelles contribuèrent, entre autres, BRIESEMANN, HOLMES, WOOD, WERNICH, STRENG, et en Hollande HUIZINGA et HERMANIDES, conduisirent plutôt à des résultats contradictoires qu'à des résultats probants. On consigna l'effet indubitable, mais le pourquoi resta énigmatique jusqu'au moment où ZWEIFEL appela l'attention sur la réaction fortement acide de toutes les préparations d'ergot, de toutes les soi-disant ergotines. Un liquide à réaction nettement acide, injecté sous la peau, dans le tissu cellulaire sous-cutané, irrite les terminaisons des fibres nerveuses sensibles et provoque de la douleur. Dès lors il doit se produire par action réflexe une contraction vasculaire et une augmentation de pression sanguine, même sans qu'aucune trace de la substance injectée ne pénètre dans le courant sanguin. En effet, l'irritation forte du bout central d'un nerf sensible produit, d'après l'enseignement physiologique, l'excitation du centre vaso-moteur. Nous avons commenté ce fait en détail au chapitre des irritants cutanés. L'éther et d'autres substances irritantes, administrés de la même manière, produisent le même effet que celui produit, grâce à ses propriétés acides, par l'ergot injecté hypodermiquement. La conclusion serait donc que les injections sous-cutanées d'ergotine n'exercent pas d'action hémostatique spéciale. Formulée ainsi, la conclusion, que ZWEIFEL met en avant, a parfaitement sa raison d'être. Mais elle va trop loin. Elle méconnaît hardiment toute action angiotonique des éléments constitutifs de l'ergot circulant dans le sang. Or, depuis les expériences de KOBERT et JACOBI, il n'y a plus moyen de mettre celle-ci en doute, au moins pour ce qui regarde l'influence directe de l'acide sphacélinique et de la sphacélotoxine sur les muscles des vaisseaux. On doit cependant reconnaître qu'un voile mystique semble encore couvrir l'action hémostatique de l'ergot. On a essayé en vain de le déchirer par des recherches relatives à l'influence des éléments constituants de l'ergot sur la coagulation du sang, etc... Cependant il se pourrait très bien que ce voile n'existât pas du tout, et qu'il faille faire

simplement entrer en jeu dans l'action hémostatique de l'ergot son pouvoir de ralentir le pouls, de provoquer chez le mammifère le 1r stade de l'action de la digitale; en un mot il faut se rappeler que l'ergot est doué d'une action légèrement cardiotonique.

D'après WERNICH, l'ergot de seigle possède la propriété d'accélérer la sécrétion de l'urine. Il n'est donc pas seulement ecbolique et hémostatique, mais aussi *diurétique.* On l'a prescrit et on le prescrit encore *à l'intérieur dans les maladies du système nerveux central* (paraplégies, parésies, paralysies vésicales), contre les *sueurs nocturnes des phtisiques* (GEORGIEWSKY, GOLDENBACH), contre la *spermatorrhée* (MEISELS), bien que ces indications ne soient justifiées suffisamment ni par l'observation clinique, ni par l'expérimentation.

Outre son emploi hypodermique comme hémostatique, dont nous venons de parler, l'extrait de seigle ergoté s'emploie encore *à l'extérieur: par voie épidermique* dans le traitement de *l'érysipèle* (KINGSBURY), par voie hypodermique contre la manie (VAN ANDEL), par voie hypodermique ou intraparenchymateuse dans le traitement de *l'anévrysme* (LANGENBECK), des *varices*, *des fibromes et myomes de l'utérus.* Dans ces derniers cas on injecte l'extrait d'ergot de seigle sous la peau à proximité immédiate de la tumeur et il se peut que les principes solubles se rendent par imbibition jusqu'à l'endroit qu'on veut atteindre et où l'on veut obtenir la coagulation sanguine ou la nécrose tissulaire. Je dis il se peut, mais je reconnais aussitôt que nous nous mouvons ici sur une pente glissante, car la relation causale entre l'application de l'ergot et la disparition des tumeurs n'a pas encore reçu d'interprétation par la voie expérimentale.

Il est hors de doute que l'administration thérapeutique de l'ergot peut produire une intoxication, qu'il existe donc un *ergotisme médicamenteux.* Certains auteurs (HOSACKS) craignent à tel point, en ce qui regarde le danger pour la vie de l'enfant, l'administration de l'ergot dans la pratique obstétricale, qu'ils appellent le *pulvis in partum* le *pulvis ad mortem.* Mais il s'agit là d'une exagération injustifiable (MORE MADDEN). Toutefois les cas récents signalés par HULMA et HELLER, qui virent l'ergotisme se produire après l'usage médicamenteux de $2^1/_2$ gr. d'ergot, et ceux, relatés par LEWIN, d'un cas de gangrène pulmonaire chez un garçon et d'une gangrène de la jambe et du pied droits chez une femme adulte, après usage de 800 mgr. d'ergot comme hémostatique, ecbolique, cas qui tous deux se terminèrent par la mort, montrent d'une façon péremptoire que l'ergot peut devenir une „höllische Latwerge" („drogue infernale"). On ne saurait donc le manier avec trop de prudence, d'autant plus qu'on est tout à fait impuissant vis à vis

de cette intoxication parce qu'on ne dispose d'aucun médicament antagoniste ou antidotique.

Modes d'administration et doses. Quand on veut le donner à l'intérieur et quand il s'agit d'obtenir des effets oxytociques, ecboliques, on recourt de préférence à l'ergot comme tel ou à l'infusé. Pour provoquer la terminaison d'un accouchement on donne tous les quarts d'heure deux cuillers d'une infusion comme celle renseignée dans les Formules d'Amsterdam: 4 gr. sur 180 gr. d'eau et 20 gr. de sirop de coquelicot, à continuer jusqu'à effet. Pour obtenir des effets hémostatiques dans la pratique obstétricale on donne 200—250 mgr. par prise d'heure en heure. Au besoin on pourra aller jusqu'à 1 gr. par prise. La dose maximale journalière s'élève à 5 gr.

L'extrait de seigle ergoté en injection hypodermique est la forme la plus en vogue pour obtenir des effets hémostatiques, même dans la pratique gynécologique. La préparation de cet extrait, qu'on appelle aussi *extrait hémostatique* ou *ergotine*, s'opère, d'après notre Pharmacopée, comme suit: On fait d'abord macérer l'ergot durant 12 heures, puis durant 6 heures, dans l'eau. On filtre et on concentre par évaporation les liquides ainsi obtenus. On chauffe au bain-marie jusqu'à précipitation de l'albumine et on y ajoute parties égales d'alcool. Le liquide ainsi obtenu est filtré après 2 jours, on l'évapore de nouveau et on le mélange de glycérine à raison de 1: 20. On concentre de nouveau quelque peu par évaporation. Notre Pharmacopée a donc continué à suivre le précepte de Bonjean et n'a pas employé le procédé de purification facile par dialyse de l'extrait aqueux, que vanta Wernich et que modifièrent légèrement Bombelon et Denzil. Au point de vue du dosage, on considère en général l'extrait, l'ergotine, comme 3 à 4 fois plus énergique que l'ergot lui-même. On prescrit intérieurement des prises de ± 100 à 200 mgr., soit ± 1 gr. par jour. On emploie l'extrait de préférence pour l'injection hypodermique. Dans ce but on le dilue volontiers avec de la glycérine et de l'eau et on en prévient la décomposition par addition d'une légère dose de phénol. C'est ainsi que dans nos Formules d'Amsterdam la recette d'une *solution d'ergotine pour injection sous-cutanée* se formule comme suit: Extr. sec. corn. dialys. 1 gr., phenoli 100 mgr., glycerini 2 gr., aq. destill. 7 gr. (solution d'ergotine au $^{1}/_{10}$me). On injecte 200 à 250 mgr. à la fois.

On ne peut pas user de trop de précautions dans l'injection sous-cutanée d'ergotine. Le liquide à réaction très acide irrite très fortement. On voit survenir, constamment de la leucocytose (Roncaglioli). L'injection détermine non seulement une douleur intense, mais on voit même de la nécrose et des abcès du tissu cellulaire sous-

cutané succéder souvent à cette intervention douloureuse. Baas recommande, pour ce motif, de l'injecter dans les muscles, tandis que Driver ajoute au liquide d'injection de la morphine, tout en attribuant l'inflammation phlegmoneuse exclusivement à une asepsie insuffisante. Cet „exclusivement" est évidemment fort outré, mais il n'en est pas moins vrai que l'observation d'une propreté absolue dans les injections présente une excellente garantie contre les abcès. Nous ne savons encore si *l'ergotinol*, la préparation d'ergot qu'on a dernièrement recommandée pour l'usage sous-cutané, répondra à l'attente. *L'ergotinol*, préparé par Vosswinkel et recommandé par Abel, est un ergot épuisé par l'eau et les acides, soumis à l'hydrolyse, neutralisé à peu près par l'ammoniaque, puis, fermenté et dialysé, et enfin concentré jusqu'à consistance d'extrait. Un gramme de ce dernier correspond à 2 gr. d'ergotine. On peut, d'après Abel, conjurer la forte douleur que provoque l'injection d'ergotinol par l'addition de morphine. Cet inconvénient d'ailleurs est tout à fait contrebalancé par les avantages qui consistent dans la composition constante et la très grande stabilité du produit.

Notre Pharmacopée (III éd.) renseigne encore une solution alcoolique d'ergot de seigle sous le nom de teinture de seigle ergoté, composée de 1 partie d'ergot et 5 parties d'alcool dilué. Elle représente une solution d'un rouge vineux pâle, se prêtant à des usages internes et dont on donne 10 à 40 gouttes, 4 à 5 fois par jour.

Dans son tableau de doses maximales notre Pharmacopée signale comme dose maximale unique d'ergot 1 gr. et comme dose maximale journalière 5 gr.

Il y a plus d'un auteur qui recommande des combinaisons de l'ergot ou de son extrait d'une part avec de la digitale, d'autre part avec d'autres astringents: le tannin, l'acide gallique (v. II, p. 324), l'acétate de plomb, l'alun ou enfin avec quelques autres médicaments ecboliques (écorce de canelle, borax, etc.). Je n'ai pas d'expérience à ce sujet. Toutefois je considère comme non désavantageuses et jusqu'à un certain degré même comme favorables certaines de ces combinaisons. Je vois par contre du danger et aucun avantage à prescrire les soi-disant principes actifs de l'ergot: l'ergotinine, la cornutine, la chrysotoxine, etc.. . Nous n'avons en effet aucune garantie que sous ces noms on nous livre des substances pures, de composition identique et constante.

L'action de l'ergot de seigle est à tel point spécifique et multiple qu'on ne peut songer à lui trouver de véritables succédanés.

On attribue en Amérique (Wood) à *l'Ustilago maïdis*, qui croît sur le maïs mais qu'en aucune façon on ne peut considérer comme l'agent producteur de la pellagre, une action oxytocique. Mais Kobert affirme qu'il n'exerce pas la moindre influence sur les contractions de l'utérus. Il en est de même de la racine du cotonnier, *radix gossypii herbacei*, dont l'extrait fluide, bien que recommandé en Amérique comme hémostatique contre les hémorrhagies utérines, n'a pu cependant s'implanter dans la pratique médicale. Le *Turnera aphrodisiaca* (*Damiana*), qui représenterait, d'après quelques auteurs, le pain quotidien des prêtres Mormons au service de l'Aphrodite et qui exercerait aussi une action spécifique sur les organes génitaux de la femme, a à peine franchi les frontières de l'Amérique. Si, au contraire, on n'insiste que sur l'action styptique, antiménorrhagique, de l'ergot, nous trouvons dans notre arsenal thérapeutique un grand nombre de succédanés, que dans le cours des siècles on a recommandés comme tels et à cause de leurs effets angiotoniques. Je dois tout d'abord attirer l'attention sur le *gui*, le *mistle-toe* sacré des anglais, notre *Viscum album*, le remède populaire antiépileptique, des peuples germaniques, dont les Druides connaissaient le secret. Recommandé au 13me siècle par Gordon, au 14me par Paracelse contre l'épilepsie et l'hystérie, ce remède fut retiré de nouveau de son obscurité et remis en lumière au commencement du 17me siècle (Colbatsch) et à la fin de ce siècle Long le met comme (ecbolique) hémostatique en cas de métrorrhagie au dessus même de l'ergot de seigle. Vient ensuite le poivre d'Espagne, *Capsicum annuum*, et surtout sa teinture, dont Chéron, en 1882, fit l'éloge à cause de son excellente action hémostatique dans les hémorrhagies utérines. Puis le *thuya occidental*, qui est très riche en pinène et en autres résines (le *Sandaraque*, bien connu, est la résine du thuya articulata). Ce simple dans un cas d'intoxication (on avait employé un décocté de feuilles de thuya) provoqua l'avortement avec tant d'évidence, que Kalt n'hésita pas à le recommander comme ecbolique et abortif. Signalons encore le *Viburnum prunifolium*, un remède populaire en Amérique, employé pour conjurer l'avortement habituel et l'avortement isolé menaçant. Recommandé comme tel par des hommes compétents (Phares en 1866, Shennon en 1896 pour ne citer que ceux-là), on lui reconnait également la vertu opposée, c'est-à-dire celle de provoquer l'avortement. De commun accerd on le considère comme un excellent hémostatique dans les cas de métrorrhagies (Mikhailoff).

Aucune de ces „vieilles drogues" n'a été inscrite dans notre Pharmacopée. Celle-ci n'a pas accordé non plus la consécration officielle à l'*Hamamelis virginica* (II, p. 336). Comme ecbolique,

antiménorrhagique, emménagogue l'*hydrastis* seul a été jugé digne de prendre rang à côté du seigle ergoté. La *sabine*, il est vrai, est encore toujours officinale chez nous; des observations nombreuses ont mis en lumière la sensibilité extraordinaire de l'utérus gravide à l'huile de sabine (principe actif principal de la sabine) et ont démontré l'action emménagogue et abortive de cette substance. Mais, ce médicament ne doit être manié qu'avec une extrême prudence. Les cas d'empoisonnement, même mortels, qu'elle a à son actif sont tellement nombreux que pour ma part je verrais sans regret la sabine disparaître de notre code officiel, où d'ailleurs elle a surtout été inscrite en raison de l'action irritante énergique qu'elle exerce sur la peau (II, p. 58).

II. Nous n'avons donc à nous occuper que de l'HYDRASTIS CANADENSIS. Le rhizome de cette plante appartenant à la famille des Renonculacées et surtout employée en Amérique, renferme, outre une essence volatile, une résine amère, des acides organiques, du sucre et de l'amidon, au moins *quatre alcaloïdes*. En premier lieu la *berbérine*, dont nous avons déjà parlé à propos de la racine de colombo (II, p. 101) et du podophylle (II, p. 270), et dont l'action rappelle celle de l'émétine; elle donne lieu à des vomissements, de la diarrhée et à une irritation intense du tractus intestinal. En deuxième lieu la *canadine* (xanthopuccine), qui est probablement la *dihydrométhylèneberbérine* ($C_{21} H_{21} NO_4$) et qui s'élimine par la muqueuse intestinale presque sans avoir subi de modifications lorsqu'on l'injecte dans le sang. Après une période d'excitation de courte durée, elle exerce une action paralysante, sans agir sur la pression sanguine. Son action rappelle celle de la corydaline ($C_{22} H_{27} NO_4$); et elle ne se prête guère à des applications thérapeutiques comme angiotonique (K. v. BUNGE). Mais les principaux alcaloïdes de l'hydrastis les alcaloïdes, qui lui assurent sa place dans la thérapeutique, ce sont l'*hydrastine* et l'*hydrastinine*. Leur structure chimique met en évidence leur parenté avec certains éléments constituants de *l'opium*; aussi H. MEYER range l'*hydrastine dans le groupe des alcaloïdes dont la codéine est le type*. Ce qui assigne cette place à l'hydrastine ce n'est pas seulement la propriété de se décomposer facilement, par l'addition d'acides, etc., en acide opianique (produit de décomposition de la narcotine) et en hydrastinine; c'est encore parce que, de même qu'en remplaçant dans la formule de l'hydrastine $C_{21} H_{21} NO_6$, un atome d'hydrogène par OCH_3 on obtient la narcotine $C_{22} H_{23} NO_7 = C_{21} {H_{20} \atop OCH_3} NO_6$, on peut obtenir la *cotarnine* $C_{12} {H_{12} \atop OCH_3} NO_3$ aux dépens de l'hydrastinine $C_{12} H_{13} NO_3$, grâce à la même substitution. Remarquons

en outre qu'entre la cotarnine et la narcotine il existe le même rapport qu'entre l'hydrastinine et l'hydrastine (Falk, Freund).

Lorsqu'on passe en revue les divers travaux expérimentaux relatifs à l'*action physiologique de l'hydrastis* et *de ses alcaloïdes*, on constate immédiatement la même confusion, que nous avons déjà rencontrée à propos des éléments constitutifs de la digitale et du seigle ergoté. Tous les expérimentateurs sont d'accord pour admettre que l'extrait d'hydrastis agit comme angiotonique, comme hémostatique et surtout comme antiménorragique (Fellner, K. v. Bunge); en d'autres termes *l'extrait d'hydrastis élève la pression sanguine, arrête les hémorrhagies utérines et provoque de légères contractions utérines.* Aucun des alcaloïdes contenus dans l'extrait ne possède cette action d'une manière aussi nette. Elle fait absolument défaut pour la berbérine et la canadine. Bien que le système nerveux central et notamment les centres moteurs soient fort sensibles à leur action, le coeur et les vaisseaux ne sont pas influencés du tout, ou bien (et c'est là le cas pour la berbérine), ils le sont dans un sens tout opposé, de sorte que ce dernier alcaloïde doit être considéré comme un angioplégique et un cardioplégique (Marfori). Quant à l'hydrastine et l'hydrastinine, Marfori pense que la première excite les appareils nerveux du coeur et augmente la pression sanguine tant par voie périphérique que par son action sur le centre vasomoteur. Par contre l'hydrastinine agirait avec infiniment moins d'énergie et serait presque dépourvue des propriétés qui caractérisent celles de la matiere-mère, l'hydrastis canadensis. Comparons à cette opinion les résultats des expériences de Falk. Cet auteur admet, en résumé, que l'*hydrastine* détermine le tétanos, puis la paralysie, tandis que l'*hydrastinine* détermine la paralysie et la narcose sans tétanos préalable; que l'*hydrastine paralyse le coeur* tandis que l'*hydrastinine exagère* la contractilité du coeur; que l'*hydrastine* excite, il est vrai, le centre vaso-constricteur, mais non d'une manière continue, de sorte que des *périodes d'augmentation de la pression sanguine* alternent avec des *périodes d'abaissement,* tandis que l'hydrastinine, par suite de l'action excitante qu'elle exerce sur le centre vaso-moteur et sur les centres situés dans la paroi vasculaire, détermine une *élévation de la pression sanguine beaucoup plus marquée*, *durable*, et continue. Ces résultats relatifs à l'hydrastinine, qui sont d'ailleurs confirmés par les recherches minutieuses de Bunge, nous forcent à admettre que cet alcaloïde, *comme angiotoniqne*, *serait bien supérieur à l'hydrastine.* Toutefois ici comme partout ailleurs la dose a une grande importance. En effet, de fortes doses d'hydrastinine provoquent l'abaissement de la pression sanguine, tant par voie périphérique que par voie

centrale; de sorte que les divergences qui séparent Marfori, Bunge et Falk dépendent peut-être moins de la nature du produit que de la différence de dose.

En attendant, nous ne devons pas seulement demander auquel des deux alcaloïdes contenus dans l'hydrastis, l'hydrastine ou l'hydrastinine, il faut attribuer l'action thérapeutique de la plante mère et en vertu de quelle propriété cette action thérapeutique se produit. Une autre question s'impose de toute force, à savoir *si l'action hémostatique, antiménorrhagique, de l'hydrastinine a quelque rapport avec l'influence exercée par cet alcaloïde sur les vaisseaux et sur la pression sanguine, etc.* Vous savez en effet que par l'intermédiaire des acides l'hydrastinine est changée assez facilement en cotarnine. En vous rappelant de plus la relation bien connue et beaucoup discutée entre l'action physiologique et la composition chimique, étudiée avec grand soin par Falck à propos des dérivés de la narcotine et de l'hydrastine (dérivés méthyliques, amides et imides), vous comprendrez aisément, que l'on a essayé, sur les conseils de Freund, la cotarnine comme hémostatique dans les hémorrhagies utérines, etc. Eh bien! les effets obtenus par la cotarnine furent si remarquables, que dans un transport de joie de voir ses rêves réalisés, peut-être aussi dans un but de réclame, on baptisa le *chlorhydrate de cotarnine* du nom de *stypticine.* Or, en recherchant si la *cotarnine* est douée d'une action angiotonique, on constate que celle-ci brille par son absence. D'après les expériences de Falck, c'est un narcotique, tout comme l'hydrastinine, mais *toute action primaire sur les vaisseaux ou sur le centre vaso-moteur lui fait totalement défaut.* Nous nous trouvons donc en face de ce dilemme : ou bien les données relatives à l'action hémostatique de la cotarnine sont inexactes et ne méritent aucune confiance, ou bien son action s'exerce directement sur l'utérus et n'a aucun rapport avec la diminution de calibre des vaisseaux. Aussi longtemps que la question n'est pas tirée au clair, le praticien fera bien de s'en tenir à l'extrait fluide d'hydrastis, qui, grâce à l'action combinée des divers éléments y contenus, donne un résultat thérapeutique qu'on ne peut atteindre par l'administration de l'un quelconque de ses éléments constituants. La pratique a démontré d'ailleurs que l'extrait fluide d'hydrastis est un hémostatique antiménorrhagique de premier ordre, tandis que l'expérimentation a mis hors de doute ses propriétés angiotoniques.

Emploi thérapeutique. A l'origine l'hydrastis était surtout connue dans le peuple comme amer ainsi que comme diurétique, et fut un des médicaments préférés par les homéopathes et eclecticiens d'Amérique. Les principaux médecins de ce pays (Wood) consi-

déraient simplement cette substance comme un *bon amer*, jusqu'au moment où GORDON attira l'attention sur les propriétés hémostatiques de la teinture d'hydrastis dans les métrorrhagies (1877). Mais ce n'est guère que depuis la recommandation de SCHATZ (1883) que l'hydrastis est entré dans ses droits. Son *action hémostatique antiménorrhagique le place*, selon SCHATZ, *sur le même rang que le seigle ergoté;* toutefois SCHATZ lui-même reconnaît que comme ecbolique, il ne se prête guère aux applications thérapeutiques chez l'homme; et FELLNER, bien que ayant constaté des effets ecboliques chez l'animal, admet aussi qu'après administration de l'hydrastis les contractions utérines se produisent beaucoup plus lentement qu'après le seigle ergoté. L'administration de l'hydrastis conduit plus facilement à la paralysie de l'utérus que l'administration du seigle ergoté; aussi FELLNER ne se sert-il jamais de l'hydrastis pour favoriser les contractions utérines sans avoir administré d'abord l'ergotine, et cela dans le but de provoquer des alternatives régulières de contraction et de relâchement de la matrice. *Ce n'est donc pas comme ecbolique*, *mais c'est* comme *hémostatique styptique* dans les *hémorragies résultant de l'inflammation chronique de la muqueuse du col et du corps utérins*, *de la péri- ou de la paramétrite*, *dans les menstruations profuses*, *dans les ménorrhagies de la ménopause*, *etc.* (MENDES DE LEON) que l'hydrastis est fort en honneur et que la plupart des médecins le préfèrent au seigle ergoté. Durant tout un temps, on craignait l'action cumulative de ce médicament, mais les expériences de DE VOS ont démontré que ces craintes ne sont nullement fondées. On a également recommandé l'hydrastis dans les hémorrhagies autres que celles de l'appareil génital, par ex. dans l'*hémoptysie*, *l'épistaxis*, etc., mais dans ces cas l'effet du médicament est relativement peu marqué. En administrant l'hydrastis aux phtisiques, dans le but de combattre leurs hémoptisies, CRUSE, PALMER, ALSZOWSKI furent fort surpris de constater que ce remède a pour effet de diminuer notablement la sécrétion sudorale et de calmer la toux. Ainsi se trouvait mise hors de doute *l'action anhydrotique et légèrement narcotique* de ce médicament. A présent que nous connaissons les liens de parenté chimique existant entre l'*hydrastine* et la *narcotine* d'une part, entre l'*hydrastinine* et la *cotarnine* d'autre part cette action ne doit nullement nous étonner. Aussi l'hydrastis mérite-t-il d'être employé comme calmant de la toux, comme narcotique, dans la phtisie et la bronchite, application thérapeutique sur laquelle SAENGER et VERSTRAETEN ont récemment attiré l'attention, comme s'il s'agissait d'une haute nouveauté.

Comme *remède externe*: l'hydrastis est usité dans la pratique homéopathique dans certaines affections cutanées et dans l'inflammation des muqueuses externes.

Mode d'administration et dosage. L'extrait liquide d'hydrastis de notre Pharmacopée est l'extrait de la racine d'hydrastis obtenu au moyen d'un alcool peu concentré et d'où la majeure partie de la berbérine et de la canadine a été éliminée en le laissant reposer et en le filtrant. C'est un liquide clair, brun jaunâtre, contenant au moins 20 parties d'extrait sec, et qui, au point de vue de l'efficacité, mérite d'être mis sur le même pied que l'extrait fluide des Américains. L'administration interne, dans laquelle intervient pour une certaine part le goût amer, qui stimule l'appétit, mérite, à mon avis, d'être préférée à l'injection sous-cutanée, malgré l'avis contraire de Fellner. La dose indiquée par notre Pharmacopée est de 1 à 4 gr.; en d'autres termes, elle nous engage à administrer 4 ou 5 fois par jour 250 à 300 mgr. de l'extrait fluide, au maximum 1 gr. à la fois et 4 gr. par jour. Contre la toux et l'hémoptysie des tuberculeux Verstraeten recommande la prescription suivante: Extr. liq. d'hydrastis, extr. de seigle ergoté āā 20 gr., cinq fois par jour 10 à 30 gouttes dans de l'eau.

CINQUANTE-NEUVIÈME CONFÉRENCE.

Angioplégiques.

Propriétés des angioplégiques. Méthodes de circulation artificielle dans les organes après la mort, utilisées pour démontrer l'action des angioplégiques périphériques. Enumération des médicaments doués d'une action angioplégique périphérique.

Emploi thérapeutique des angioplégiques. Angioplégiques usités en médecine, appartenant tous au groupe des nitrites. Théorie relative à leur mode d'action.

I. *Nitrite d'amyle.* Expériences chez l'homme et chez les animaux. Cause de l'action vaso-dilatatrice, de l'accélération du pouls, de l'arrêt de la respiration, des convulsions. Importance de la formation de méthémoglobine. Cause de la glycosurie. *Emploi thérapeutique:* dans l'angine de poitrine, l'asthme, la pneumonie, etc., comme antidote de la cocaïne, etc. Mode d'administration et doses. Nitrite de diméthyléthylcarbinol de Bertoni. II. *Nitrite d'éthyle.* L'esprit de nitre doux et son emploi thérapeutique. III. *Nitroglycérine.* Emploi thérapeutique dans l'angine de poitrine, l'asthme, l'urémie, comme antispasmodique, comme antiémétique, comme antidote dans l'intoxication par le gaz d'éclairage. Mode d'administration. Solution alcoolique de nitroglycérine. Dosage. IV. Nitrites alcalins. Hydroxylamine.

Messieurs. Après le groupe des angiotoniques vient le groupe de médicaments à action opposée, celui des angioplégiques. Lorsqu'un agent chimique quelconque, après son introduction dans l'organisme, détermine la rougeur de la face et du cou, c.-à-d. une hyperémie artérielle analogue à celle provoquée par la honte; qu'il fait rougir d'une manière intense les oreilles blanches d'un lapin albinos, sans que bien entendu ces oreilles soient soumises à n'importe quelle manipulation, nous pouvons affirmer avec certitude que nous avons affaire à un agent *vaso-dilatateur* et probablement à une substance qui donne lieu, par la voie du système nerveux central, à la paralysie des fibres musculaires lisses des fines artérioles. Voulons-nous savoir si ces *fibres musculaires lisses des artérioles périphériques sont sensibles à l'action directe de cet agent*, nous l'injectons dans le sang de l'artère auriculaire d'un lapin albinos, après avoir soustrait à l'action du système nerveux central

l'oreille sur laquelle on expérimente, par la section du sympathique, etc. Nous ferons mieux encore en recourant à la méthode introduite dans la physiologie, il y a un demi-siècle, par LOEBELL et connue sous le nom de *circulation artificielle à travers des organes isolés après la mort.* Grâce aux appareils modernes composés de SCHMIEDEBERG, JACOBI, KOBERT, cette méthode a été notablement perfectionnée. Vous en connaissez déjà le principe. C'est la méthode qui, dans l'étude des cardiokinétiques, nous permet d'étudier la manière dont le coeur isolé et survivant de la grenouille ou des mammifères réagit aux substances chimiques dissoutes dans le sang qui les traverse. Pour l'étude des angiotoniques et des angioplégiques, cette méthode s'exécute comme suit. A un animal que l'on vient de sacrifier, on enlève l'un ou l'autre organe, de préférence une glande (reins, foie, glandes salivaires), ou bien on lui ampute un membre postérieur (patte de chien, de boeuf); on place ces parties dans le réservoir qui leur est destiné et où on les maintient à la température moyenne du corps. Alors on fait passer par l'artère, sous une pression déterminée, du sang défibriné de la même espèce animale et on recueille le sang qui s'écoule par les veines. La vitesse avec laquelle, lorsque l'expérience réussit bien, le sang s'écoule dans l'unité de temps par les veines permet d'apprécier le calibre des artérioles; en effet, plus celles-ci sont rétrécies et moins elles laisseront passer de sang pendant l'unité de temps. En outre, lorsque la circulation artificielle est convenablement établie — et d'après les expériences de HAMEL (III, p. 34), celle-ci est notablement favorisée lorsque l'on détermine régulièrement et alternativement l'abaissement et l'élévation de la pression sanguine en intercalant un coeur artificiel, — les modifications de volume de l'organe étudié, que l'on peut enregistrer et déterminer au moyen du pléthysmographe de Mosso et de l'onkomètre de ROY, nous permettent de juger des modifications de calibre des vaisseaux. L'augmentation de volume est naturellement la preuve d'un apport plus considérable de sang, d'une dilatation du calibre vasculaire; la diminution du volume a une signification opposée. Ce procédé d'investigation a été appliqué à une série nombreuse d'agents usités en pharmacothérapie. Les recherches de ce genre ont d'abord été faites par KOBERT dans le laboratoire de SCHMIEDEBERG; récemment PALDROCK, travaillant sous la direction de KOBERT, a publié sur le même sujet un travail très consciencieux qui a remporté une médaille d'or et dans lequel on trouve toute la littérature relative au sujet. Dans cette voie, ces études ont montré à l'évidence que notre arsenal thérapeutique est particulièrement riche en médicaments qui, sans l'intervention du système nerveux central, provoquent la dilatation des artérioles

périphériques dans certains organes déterminés et donnent lieu de cette manière à une augmentation de leur volume. Suivant Paldrock il faut citer en première ligne, parmi les *angioplégiques à action périphérique* de notre arsenal thérapeutique, toute une série de *narcotiques:* l'hydrate de chloral, le chloroforme, l'amylène, l'hydrate d'amylène, l'uréthane, le paraldéhyde, l'acétal, le diméthyléthylcarbinol, la morphine, l'opium et le curare. Le deuxième groupe comprend un grand nombre d'*huiles éthérées* (essence de valériane, d'anis, de menthe poivrée, de térébenthine); en troisième lieu viennent les *agents donnant lieu à la formation de méthémoglobine* (nitrites, nitrobenzol, etc.); en quatrième lieu le groupe des *antipyrétiques* (quinine, antifébrine, et à un moindre degré l'antipyrine); en cinquième lieu la série des *sels végétaux neutres* (sels alcalins des acides formique, acétique, propionique, etc.); en sixième lieu, bon nombre de *sels métalliques*, notamment les combinaisons des métaux avec un acide organique, telles que le tartrate stibio-potassique, le tartrate ferrico-sodique, le tartrate zinco-sodique, le tartrate bismuthico-sodique; enfin en septième lieu le groupe des bases de la *tropine*, les tropéines naturelles et artificielles. Paldrock ajoute encore à cette énumération un dernier groupe de substances, constitué par des agents qui ont une affinité spéciale pour les reins et qui déterminent dans ces organes une dilatation vasculaire très marquée. Ces derniers addenda doivent nous imposer une certaine prudence dans nos conclusions, lorsqu'il s'agit de ranger les substances énumérées parmi les angioplégiques périphériques généraux, en d'autres termes de les qualifier *d'agents provoquant la dilatation des vaisseaux périphériques de tous les organes.* En effet, dans la plupart des expériences instituées, c'étaient les reins, dans quelques-unes (notamment celles instituées avec le bornéol, le paraldéhyde, le tartrate zinco-potassique), c'étaient même *exclusivement* les reins qui étaient soumis à l'expérienee; et les substances des divers groupes énumérés s'éliminent toutes par les reins, lorsqu'elles sont injectées dans le sang. Or, aussi longtemps qu'on doit admettre, avec Kobert, que les vaisseaux de divers organes peuvent réagir différemment à l'action d'un seul et même agent chimique (comme c'est le cas pour l'hydrastine p. ex., qui rétrécit les vaisseaux des membres inférieurs et de la rate, tandis qu'elle provoque la dilatation des artérioles du rein), aussi longtemps que l'effet vasomoteur des substances qualifiées d'angioplégiques périphériques n'aura pas été établi pour les divers organes, on fera bien de n'admettre les conclusions citées plus haut que sous bénéfice d'inventaire.

Quoiqu'il en soit, les *angioplégiques mentionnés dans notre schéma pharmacothérapeutique* ne doivent certes pas exclusivement leur

action à l'influence qu'ils exercent sur les vaisseaux périphériques. Ils constituent un groupe très restreint. Seul les *nitrites* en font partie. Nous savons que ces corps, particulièrement les plus usités en thérapeutique, qui sont des substances volatiles ou dérivant de radicaux alcooliques, sont loin d'être sans influence sur le système nerveux central. Du moment qu'un médicament, qui abaisse la pression sanguine, doit son action à une sensibilité spéciale du centre vaso-moteur, on peut prédire d'une manière presque certaine que le coeur et les centres cardiaques s'en ressentiront. Si les angiotoniques les plus énergiques sont aussi des toniques du coeur, les angioplégiques vrais sont de leur côté presque tous des cardioplégiques. C'est ainsi que malgré la différenciation qui s'est établie entre le coeur et les vaisseaux, leur unité biologique, leur identité de structure et de réaction physiologique se trouve mise en parfaite évidence au point de vue toxicologique et pharmacothérapeutique.

De tous les hématokinétiques, ce sont les angioplégiques qui se trouvent relativement le moins souvent indiqués au lit du malade. On recourt fréquemment, il est vrai, à des anesthésiques, des hypnotiques, des pseudo-excitants, des altérants, qui sont à même de provoquer un abaissement bien appréciable de la pression sanguine; mais dans ce cas il faut prendre l'action angioplégique en sus du compte, bien qu'on ne la désire nullement au point de vue thérapeutique. Mais, je le répète, il est assez rare qu'il y ait une *indication thérapeutique à provoquer l'abaissement de la pression sanguine*. Là où cette indication se pose, notamment dans les dangers que fait courir *une élévation trop considérable de la pression sanguine*, *ou bien le rétrécissement des artérioles dans un territoire vasculaire déterminé*, il importe surtout de *conjurer au plus tôt le péril* et de produire aussitôt que possible la dilatation des vaisseaux et l'abaissement de la pression sanguine. Les angioplégiques doivent donc répondre aux exigences du „cito", au sens le plus étendu du mot; en d'autres termes il faut que leur action se produise rapidement sans trop se prolonger, car un abaissement durable de la pression sanguine au dessous de la normale ne peut jamais être conforme aux buts du médecin. Les médicaments que dans le schéma pharmacothérapeutique j'ai rangés dans le groupe des angioplégiques remplissent parfaitement ces conditions. Tous ou presque tous sont des substances volatiles, rapidement résorbées, et dont l'élimination se fait aussi au bout de peu de temps. Tous appartiennent, comme je l'ai déjà dit, au *groupe des nitrites*. Dans celui-ci on ne range pas seulement les *dérivés alcalins de l'acide nitreux* NO-OH et les *esters* des *radicaux alcooliques mono-atomiques* où un atome d'hydrogène de l'alcool est remplacé par NO: $NO\text{-}O\text{-}C_2H_5$

(nitrite d'éthyle), $NO—O—C_5H_{11}$ (nitrite d'amyle); mais encore d'autres esters, notamment ceux de *l'acide nitrique* NO_2-OH, dérivant de radicaux alcooliques tant mono- que polyatomiques: *ester éthylique de l'acide nitrique* = $NO_2—O—C_2H_5$, *ester glycérinique de l'acide nitrique* (alcool glycéro-tripropylique) = $\begin{matrix} NO_2—O—CH_2 \\ | \\ NO_2—O—CH_2 \\ | \\ NO_2—O—CH_2 \end{matrix}$ trinitrate de glycérine. Comme MARSHALL l'a prouvé récemment, il faut encore ranger dans ce groupe les esters des *radicaux alcooliques solides* tétra-atomiques et hexa-atomiques, tels que le *tétranitrate d'érythrol*, *l'hexanitrate de mannitol*, substances cristallines insolubles dans l'eau, mais se dissolvant facilement dans l'alcool et dans l'éther. *Leur propriété commune de provoquer la rougeur du visage et l'abaissement de la pression sanguine ne dépend pas exclusivement de l'existence de NO et NO_2 dans la molécule.* Cette propriété est partagée par les alcools éthylique, amylique et tripropylique, les substances-mères dont ces corps dérivent. De même que pour l'action du bromure de potassium, dans laquelle le brome et le potassium interviennent tous les deux en même temps, l'action des nitrites alcooliques dépend tout aussi bien du groupe NO-OH, que de l'alcool dont il dérive. L'alcool éthylique est déjà, par lui-même, un angioplégique, le nitrite d'éthyle jouira de cette propriété à un degré encore bien plus marqué. Mais *à quoi faut-il attribuer l'action toxique des nitrites* et de la molécule NO—OH? BINZ a cru y voir l'effet de la *mise en liberté d'oxygène à l'état naissant.* On ne saurait en effet méconnaître que les nitrites se transforment aisément en nitrates par oxydation, de même que, inversément, les nitrates peuvent se transformer en nitrites par un phénomène de réduction, qui se produit surtout sous l'influence des bactéries. Pour expliquer l'action locale caustique et l'action générale narcotique du nitrite de soude, BINZ admet entre autres la mise en liberté d'acide nitreux; celui-ci serait à son tour décomposé en oxyde azotique, acide hypoazoteux, le dernier de nouveau en oxyde azotique. Cependant dans les expériences de BINZ, l'administration du nitrite de soude a été faite exclusivement par la voie sous-cutanée. Le fait que le nitrite de sodium injecté directement dans le sang est beaucoup moins toxique que la même substance injectée sous la peau doit nous faire hésiter à admettre le fait que cette décomposition se fasse aussi dans le sang et les tissus. D'ailleurs, d'après BINZ, l'action du chlore, du brome, de l'iode, de l'arsenic, du phosphore, etc. dépendrait tout aussi bien de la mise en liberté d'oxygène à l'état naissant. Les différences marquées qui, au point de vue physiologique et thérapeutique, séparent ces diverses substances l'une de l'autre nous en disent assez pour nous mettre sur nos gardes, et pour ne pas encourir le

danger de considérer, comme facteur principal l'un ou l'autre phénomène secondaire et d'ailleurs inconstant. Quoiqu'il en soit, nous sommes fort imparfaitement renseignés au sujet des modifications que subissent dans l'organisme les nitrites, ainsi que les esters nitreux et nitriques. Nous ne disposons à la vérité d'aucune méthode qualitative ou quantitative sûre applicable à la détermination de l'acide nitrique et de l'acide nitreux dans le sang, l'urine, la salive, etc. Gardons-nous donc des séduisantes hypothèses, telle que celle de Binz, qui admet qu'aux dépens des esters nitreux il se forme dans l'organisme du nitrite de sodium par suite de la mise en liberté d'acide nitreux; telle est encore celle de Emmerich et Tsuboi, d'après laquelle il faudrait assimiler, au point de vue pathogénétique, le choléra à un empoisonnement par le nitrite de sodium, lequel se produirait sous l'influence du bacille du choléra. Reconnaissons plutôt que jusqu'à ce jour l'explication rationnelle et véritable de l'action physiologique de ces substances nous fait défaut.

Après cette introduction générale — sur laquelle je ne crois pas devoir m'étendre davantage — je m'occuperai en particulier des angioplégiques employés en médecine, à savoir: le *nitrite d'amyle*, *le nitrite d'éthyle*, *la nitroglycérine et les nitrites alcalins*.

I. J'ai à vous parler d'abord du nitrite d'AMYLE comme prototype des angioplégiques, lequel cependant n'est pas inscrit dans notre Pharmacopée. C'est un liquide jaunâtre, extrêmement volatil, à odeur caractéristique, d'un goût âcre très intense. Chimiquement pur, il nous représente l'amyle $C_5 H_{12}$, dans lequel un atome d'hydrogène est remplacé par NO_2, ou plutôt c'est l'ester nitreux de l'amyle $= C^5 H^{10} O = N—O—H$. Les propriétés sont totalement différentes de celles de son isomère, le nitropentane (Schadow), dans lequel la molécule NO_2 se trouve probalement à l'état de combinaison cyclique: $C^5 H^{10}. H—N\langle{}^{O}_{O}$ (cycle). Seulement l'ester nitreux d'amyle pur est d'une préparation fort difficile; de sorte que même les meilleurs produits que fournit le commerce contiennent du nitrite de propyle, du nitrite d'isobutyle, du nitrite d'éthyle et même certaines substances qui ne sont pas des nitrites.

On peut très bien, comme Guthrie le fit le premier, observer sur soi-même l'action du nitrite d'amyle. J'ouvre le petit flacon contenant cette substance, j'en aspire les vapeurs se dégageant au niveau du col et, *en même temps que je le sens, vous voyez ma face devenir tout à fait rouge*, tandis que j'éprouve une sensation de battement et de pression dans la tête. Je sens battre mon coeur, et si j'avais aspiré une plus grande quantité du liquide, comme je l'ai fait plus d'une fois en essayant l'action de cette substance

sur moi-même, j'aurais éprouvé du vertige au point que j'aurais dû chercher un point d'appui pour ne pas tomber ou tout au moins pour pouvoir me tenir debout. La faible quantité de nitrite d'amyle que j'ai aspirée tantôt a toutefois suffi à accélérer considérablement la fréquence de mon pouls. Mais, comme vous le voyez, à une dose aussi minime l'action du médicament cesse rapidement de se manifester et la rougeur très intense de ma face commence déjà à disparaître manifestement. Si j'avais inhalé une dose un peu plus forte, les symptômes congestifs du côté de la tête n'auraient pas seulement persisté pendant plus longtemps, mais j'aurais encore dû m'attendre à ressentir durant toute la journée une pression et une lourdeur de tête, qui, du moins chez moi, suit régulièrement l'inhalation d'une dose de nitrite d'amyle un peu supérieure à la dose minimale.

Bien mieux que sur moi-même l'action du nitrite d'amyle se laisse démontrer chez le lapin. Voici un lapin albinos, qui respire par une soupape d'inspiration un mélange d'air et de nitrite d'amyle, l'air avant d'arriver à l'animal devant traverser une petite quantité de nitrite d'amyle, que l'on a introduite dans un flacon de Woulf. Par une autre soupape, l'air expiré s'échappe sans rencontrer d'obstacle. Ici encore l'action du nitrite d'amyle se manifeste avec une grande rapidité. Déjà au bout de quelques instants vous pouvez constater que les oreilles de l'animal sont fortement injectées, tandis que la *pression sanguine subit une diminution importante*, de 120 à 60 ou 70 c.c. de mercure. Néanmoins la fréquence du pouls n'est pas notablement augmentée. Mais vous voyez apparaître un autre phénomène. Il se produit de *légères convulsions* qui font que l'animal se meut dans tous les sens à chaque instant. Si l'on continuait l'expérience, ces convulsions légères se transformeraient en convulsions cloniques de tous les membres. Il est donc évident que la substance inhalée donne lieu à une excitation énergique des centres moteurs du cerveau et de la moelle. Bien que le lapin supporte une dose relativement considérable de nitrite d'amyle, je ne pousserai pas l'expérience plus loin; je ne réussirais d'ailleurs pas à provoquer d'autres phénomènes que ceux que vous venez d'observer. L'animal *succombe finalement en proie aux convulsions*, la pression sanguine abaissée se relevant brusquement à chaque accès convulsif. Comme règle générale, et le lapin mis en expérience n'y fait pas exception, les *pupilles sont dilatées*. En outre, si avant d'administrer le nitrite d'amyle à l'animal on vide la vessie, on trouve constamment dans l'urine, sécrétée pendant et après l'expérience une substance qui réduit la liqueur de Fehling, tourne à droite la lumière polarisée et fermente sous l'action de la levûre. Cette substance se retrouve en quantité

d'autant plus grande dans l'urine que la quantité administrée du nitrite a été plus forte. Le *nitrite d'amyle détermine donc chez les animaux*, surtout chez les lapins, *une glycosurie passagère* ou dextrosurie (Hoffmann).

Quelques mots suffisent pour indiquer la *cause qui détermine la dilatation des vaisseaux et l'abaissement de la pression sanguine.* Les expériences instituées sur les organes isolés après la mort; les recherches de Brunton qui, étudiant ce sujet dans le laboratoire de Ludwig, montra que l'abaissement de la pression sanguine et la dilatation des vaisseaux, que Wood a signalés le premier, persistent après la section de la moelle cervicale au dessous de la moelle allongée; les expériences élégantes de Dugau, qui put constater, sous l'influence du nitrite d'amyle, l'hyperémie de la glande sous-maxillaire tant du côté où la corde du tympan avait été sectionnée que du côté où ce nerf était resté intact, démontrent à l'évidence que le nitrite d'amyle exerce une *action directe sur les fibres musculaires lisses des parois vasculaires.* Seulement il agit tout autant, et chez l'homme ainsi que chez les animaux supérieurs même davantage, sur le *centre vasomoteur*, qui se paralyse sous son influence. Chez l'homme, le nitrite d'amyle n'exerce en effet son action que sur un seul territoire vasculaire, notamment celui de la face, du cou et de la partie supérieure du thorax, en d'autres termes sur le *territoire cutané* qui, sous l'influence d'une émotion psychique telle que la *honte*, *se couvre de rougeur* (Filehne). En effet ce sont surtout les individus rougissant facilement qui se montrent le plus sensibles à l'action du nitrite d'amyle.

L'*accélération du pouls* est considérée par Filehne comme un simple phénomène secondaire. Le centre du vague reçoit trop peu de sang et de là résulte un affaiblissement de l'action inhibitrice, une *diminution du tonus du vague.* Cette interprétation s'accorde parfaitement avec le fait que le lapin, chez qui le tonus du vague est peu développé, présente à peine dans ces conditions une accélération du pouls. Cependant l'explication de Filehne ne nous révèle guère le processus dans tous ses détails, pas plus que celle de Brunton, qui n'admet pas la moindre influence du nitrite d'amyle sur le coeur. Les recherches de Winkler et celles de Marshall plaident, au contraire, en faveur d'une *action directe du nitrite d'amyle sur le coeur.* Winkler a pu relever chez le chien une influence manifeste du nitrite d'amyle sur le coeur gauche; il constata une élévation de la pression dans l'oreillette gauche tellement marquée qu'elle déterminait des *phénomènes de stase dans les poumons* et de la rigidité de ces organes (Lungenstarre), qu'on reconnaissait facilement à l'abaissement des courbes respiratoires et à la diminution

de leur nombre. Marshall, qui mit en lumière l'antagonisme entre les substances du groupe des nitrites et celles du groupe de la digitale, constata que le *coeur isolé* réagit à l'action du nitrite d'amyle par une *prolongation* très appréciable *de la diastole.*

Dans les cas d'empoisonnement chez l'homme, — en 1895 un médecin mourut intoxiqué par le nitrite d'amyle, pour avoir respiré pendant son sommeil les vapeurs qui s'étaient dégagées d'un flacon mal bouché, contenant 15 grammes de ce liquide (Cadwallader) — le *trouble de la respiration* constitue le symptôme le plus saillant. A ce point de vue l'observation du médecin, auquel je viens de faire allusion, est particulièrement intéressante. Les premiers jours il était complètement sans connaissance, son visage était livide et montrait des suffusions sanguines; lorsque peu à peu il reprit connaissance, il resta somnolent; la langue était tuméfiée; la parole était embarrassée, des secousses convulsives se produisaient dans les muscles des jambes; le malade se plaignait de douleurs névralgiques faciales et occipitales violentes. La température était abaissée, mais surtout la respiration était considérablement ralentie. Le quatrième jour la *respiration s'arrêta* brusquement, mais reprit peu après pour s'arrêter encore le 10e jour après le début de l'intoxication, cette fois définitivement. D'après tout ce que je viens de vous dire et conformément aux observations faites dans mon laboratoire par Bitter, qui constata à diverses reprises le *ralentissement de la respiration chez les grenouilles et les lapins* sous l'influence du nitrite d'amyle, je crois ne pas trop m'avancer en considérant tous les centres de la moelle allongée comme sensibles à l'action de cette substance: les centres *vasomoteurs*, qui sont évidemment les plus sensibles, puis le centre du *vague* et enfin le *centre respiratoire.* La sensibilité du *cerveau* au nitrite d'amyle ne fait pas défaut d'ailleurs. Elle est suffisamment démontrée, non seulement par les *convulsions* qui s'observent chez les animaux et chez l'homme, mais aussi par les *troubles psychiques et les hallucinations, surtout visuelles* (Lewin).

Les pharmacologues de nos jours ont une tendance manifeste à mettre tous les phénomènes produits par le nitrite d'amyle sur le compte du fait découvert par Gamgee et Giacosa. Ce fait est des plus intéressants. Sous l'influence du nitrite l'oxyhémoglobine du sang se transforme en *méthémoglobine.* Il ne me vient nullement à l'esprit de contester, sous le moindre rapport, l'exactitude du fait que les nitrites donnent très rapidement lieu à la formation de méthémoglobine dans le sang avec lequel on les met en contact en dehors de l'organisme. D'après les recherches de Haldane et de ses collaborateurs, les modifications du sang seraient encore bien plus compliquées: à côté de la méthémoglobine

il se produirait de la nitroxyhémoglobine et, en présence d'un excès de nitrite d'amyle, de la photométhémoglobine. Je veux encore admettre, sans aucune objection, qu'il soit possible de conjurer un empoisonnement mortel par le nitrite d'amyle en soumettant les animaux à une inhalation d'oxygène sous forte pression; et je ne mets nullement en doute qu'après intoxication aiguë par le nitrite d'amyle le sang du cadavre présente une coloration brun chocolat. Mais nous connaissons tant de poisons donnant lieu à la formation de méthémoglobine, des poisons qui attaquent l'oxyhémoglobine alors qu'elle est encore liée aux globules rouges, des poisons qui après avoir détruit au préalable les globules rouges, déterminent la formation de méthémoglobine aux dépens de l'oxyhémoglobine mise en liberté. Or ces poisons (dérivés de l'aniline, pyrogallol, toluidène-diamine, chlorates et autres sels), ont une action physiologique tellement différente, qu'il me semble assez naïf de considérer dans tous ces cas la formation de méthémoglobine comme la cause primordiale des phénomènes d'intoxication observés ou, le cas échéant, de la mort. En outre chez des lapins vivants, présentant tous les signes de l'intoxication par le nitrite d'amyle, on ne constate jamais la formation de méthémoglobine, on ne trouve jamais de l'hémoglobine ou de la méthémoglobine dans l'urine; de même dans les cas d'intoxication observés chez l'homme on n'a signalé jusqu'ici ni la méthémoglobinémie, ni la méthémoglobinurie. Sans aucun doute la *formation de méthémoglobine est un phénomène nullement négligeable*, mais elle n'a *qu'une valeur accessoire*. Comme nous l'avons déjà vu à propos du chlorate de potasse (I, p. 294), elle est à elle seule incapable de rendre compte des phénomènes d'intoxication observés. Ceci est surtout vrai dans le cas où, comme ici, le *complexus symptomatique tout entier:* la dilatation des vaisseaux, les convulsions, l'accélération du pouls, l'arrêt de la respiration, *diffère d'une manière aussi frappante des signes d'intoxication provoqués par l'asphyxie aiguë.*

La *glycosurie*, qui chez le lapin se produit si facilement à la suite de l'inhalation du nitrite d'amyle, dépend des *variations* que subissent dans le foie la *vitesse du sang et la pression sanguine* sous l'influence du toxique. Le foie du lapin est tellement sensible aux oscillations de la pression et de la vitesse du sang, que toute cause qui les détermine peut provoquer une glycosurie passagère. L'excitation centrale du nerf dépresseur, la ligature temporaire de l'aorte abdominale, de la veine porte, de l'artère hépatique, une saignée abondante (Westerdijk), l'injection intraveineuse d'une quantité abondante de solution de chlorure de sodium, ainsi que l'administration d'autres médicaments vaso-dilatateurs suffisent en effet pour déterminer une glycosurie passagère par suite de la trans-

formation d'une quantité plus grande de glycogène du foie en sucre. Cependant, pour expliquer la glycosurie due au nitrite d'amyle, on a encore mis en avant la formation de méthémoglobine, l'affaiblissement des processus d'oxydation. Partout où l'organisme réclame de l'oxygène (et sous l'influence du nitrite d'amyle l'absorption d'oxygène diminue, ainsi que l'élimination de CO_2 par les poumons), où les processus d'oxydation à l'intérieur des tissus sont ralentis, l'urine contient une quantité considérable d'acide lactique. Voilà, ce que nous apprend ARAKI. Or la glycosurie chez le lapin due au nitrite d'amyle coïncide avec la présence de quantités relativement colossales d'acide lactique dans l'urine. Faut-il donc en conclure que la glycosurie doit être attribuée également au ralentissement des processus d'oxydation? Les expériences d'ARAKI elles-mêmes nous apprennent que, chez le chien, la teneur de l'urine en acide lactique reste à peu près invariable, alors même que le sucre y apparaît à la suite de l'inhalation du nitrite d'amyle. Dès lors il semble que le ralentissement des processus d'oxydation doive être considéré comme un phénomène accessoire et non pas comme la cause principale de la glycosurie.

Emploi thérapeutique. A mon avis, il faut adresser des louanges à la commission chargée de reviser notre Pharmacopée, d'avoir résisté à la pression qu'exerçaient sur elle les praticiens dans le but de lui faire inscrire dans notre code médical le nitrite d'amyle (amylium nitrosum). Il s'agit en effet d'une substance des plus impures, dont l'action toxique doit être attribuée, à part le nitrite d'amyle lui-même, au nitrite d'iso-amyle, au nitrite d'amyle α et β, au nitrite d'isobutyle (BRUNTON), etc. et pour laquelle il est difficile d'indiquer des réactions fidèles permettant d'en déterminer l'état de pureté. Cependant elle est mentionnée dans presque toutes les Pharmacopées de notre époque — dans la Pharmacopée italienne sous le nom de nitrite d'iso-amyle — comme représentant typique du groupe des médicaments, qui jouissent de la propriété de faire cesser ou tout au moins de soulager la *constriction temporaire des vaisseaux* et surtout, comme BRUNTON nous l'a appris, les accès *d'angine de poitrine.* C'est encore dans les accès d'asthme (tant *l'asthme bronchique* que *l'asthme cardiaque* et *l'asthme urémique*) et dans les cas de *migraine* s'accompagnant de *pâleur* de la face et de *constriction vasculaire*, que le nitrite d'amyle peut rendre service ainsi que pour prévenir les *accès épileptiques*, dont le début s'accompagne de *pâleur de la face*, et pour combattre la manie, lorsqu'il existe en même temps de l'anémie du visage (et du cerveau). WOOD vante ce remède dans le *stade algide* de la fièvre intermittente et HAYEM se loue fort des résultats obtenus en administrant le nitrite d'amyle pour combattre *l'angoisse et la*

dyspnée des pneumoniques. TALFORD JONES et FRASER avaient d'ailleurs déjà recommandé cette substance contre toute *dyspnée d'origine pulmonaire.* Le nitrite d'amyle est cependant sans influence sur la durée de la pneumonie, et sur les phénomènes généraux; son action se borne, d'après HAYEM, à une influence locale sur les poumons. La dose nécessaire pour obtenir ce résultat étant fort considérable — elle est égale à 10 ou 20 fois la dose ordinaire — et le soulagement obtenu étant fort passager, je crois qu'il vaut mieux de ne pas suivre le chemin indiqué par le professeur français. Toutefois ses essais thérapeutiques nous ont appris un fait digne de tout notre intérêt, à savoir que les pneumoniques présentent vis-à-vis du nitrite d'amyle une immunité analogue à celle qu'on observe chez les fébricitants en général vis-à-vis de la digitale (III, pag. 36). Il faut reconnaître encore une autre indication importante au nitrite d'amyle, à savoir celle d'être un excellent antidote en cas d'*intoxication par la cocaïne* (en partie grâce à son action antagoniste), comme SCHILLING nous l'a appris le premier et comme BITTER l'a démontré par une série de recherches expérimentales, instituées dans mon Laboratoire, chez le lapin et chez la grenouille [1]). Dans l'intoxication par la strychnine et par l'opium, le nitrite d'amyle mériterait également d'être employé (TURNER et BARNES); cependant à ce sujet, de même que pour l'empoisonnement par le chloroforme, des observations et des expérimentations concluantes nous font encore défaut.

L'administration du nitrite d'amyle se fait en versant quelques gouttes sur un mouchoir, que l'on fait respirer au malade. En Angleterre on élève la dose jusqu'à 10 gouttes. Tandis que la Pharmacopée Suisse indique comme dose maxima 20 gouttes par jour (1 gramme), HAYEM a pu administrer à des pneumoniques 100 gouttes (5 grammes) et plus par jour sans le moindre inconvénient. Le nitrite d'amyle s'emploie rarement à l'intérieur. Toutefois on peut fort bien l'administrer par cette voie à la dose de 1 ou 2 gouttes, dissoutes dans l'alcool dilué et l'eau.

Comme *succédané du nitrite d'amyle*, BERTONI a recommandé le nitrite de l'alcool amylique tertiaire, c.-à-d. l'*éthyldiméthylcarbinol* $C_2H_5(CH_3)_2C—OH$, où la molécule hydroxylique est remplacée par O—N—O—H. Pour préparer ce nitrite, on ne prend donc pas pour point de départ l'alcool amylique mais l'hydrate d'amylène, car c'est ainsi que s'appelle l'alcool amylique tertiaire. Bien qu'au point de vue de la pureté chimique du produit tout plaide en faveur de la proposition de BERTONI, je ne connais jusqu'ici

[1]) Inversément dans l'intoxication par le nitrite d'amyle, l'injection souscutanée de cocaïne mérite d'être recommandée, comme BITTER l'a également démontré par quelques expériences.

aucune observation expérimentale ou clinique qui pourrait lui servir d'appui.

II. Tous les esters nitriques des alcools primaires agissent comme le nitrite d'amyle (Leech, Marshall). Il va donc sans dire que tout ce qui a été dit à propos du nitrite d'amyle s'applique aussi au nitrite d'éthyle. Ce nitrite (éther nitreux, esprit de nitre doux, spiritus nitri dulcis) a toute une histoire. Bien que le célèbre philosophe et alchimiste R. Lullius (1275) eût déjà mis en contact l'alcool et l'acide nitrique, c'est néanmoins Kunkel (1681) qui reconnut le premier dans le liquide mobile prenant naissance au cours de cette réaction un éther spécial. Cependant cette observation n'augmenta guère nos connaissances chimiques relatives au nitrite d'éthyle, parce que dès ce moment on ne s'efforca guère que de réaliser la préparation d'un *esprit de nitre doux*, à action réellement douce, que l'on pût utiliser en médecine, et parce qu'en distillant une forte quantité d'alcool avec une petite quantité d'acide nitrique, on ne pouvait obtenir en effet qu'une solution diluée de nitrite d'éthyle. Le *nitrite d'éthyle pur* est un liquide qui bout déjà à 18° C., qui à la température ordinaire se présente à l'état de vapeurs et qui, lorsqu'il contient de l'eau, se décompose facilement en vapeurs d'acide hypoazotique, etc., de sorte qu'on peut l'employer pour la désinfection des appartements. L'esprit de nitre doux, au contraire, que nous employons encore aujourd'hui en médecine, est simplement une solution alcoolique de nitrite d'éthyle, que notre Pharmacopée désigne à juste titre sous le nom de *nitris aethylicus cum spiritu.* Cette solution contient, outre le nitrite d'éthyle possédant l'arome spécial de pommes acides, de l'aldéhyde, de l'éther acétique et une trace d'acide acétique, substances provenant de l'oxydation de l'alcool. D'après notre Pharmacopée, elle se prépare en distillant un mélange de 100 parties d'alcool avec 23 parties d'acide nitrique, jusqu'à ce que 90 parties aient subi la distillation. Le liquide distillé est agité avec 1 partie d'oxyde de magnésium et ensuite rectifié; sa densité doit être de 0,84—0,85.

Les recherches de Richardson et de Leech nous donnent le droit d'*attendre de l'esprit de nitre doux les mêmes effets thérapeutiques que du nitrite d'amyle.* La solution officinale ne contient toutefois que quelques grammes pour cent de nitrite d'éthyle et constitue par conséquent une préparation assez inoffensive employée depuis longtemps avec succès comme remède domestique pour combattre certains états nerveux, comme antispasmodique dans les crampes et les coliques. Beaucoup le considèrent en outre comme diurétique et diaphorétique. Il est évident que l'esprit de nitre doux, n'étant pas inhalé mais ingéré, *agit beaucoup plus*

lentement que le nitrite d'amyle; aussi là où un effet immédiat est nécessaire, il ne mérite pas la préférence. Mais dans tous les cas où l'on ne désire pas provoquer immédiatement l'abaissement de la pression sanguine et la dilatation des vaisseaux, mais où l'on désire cependant une action relativement rapide mais plus prolongée, je considère l'esprit de nitre doux comme un angioplégique excellent. Il se laisse mélanger à l'eau en toutes proportions, et s'administre à la dose de 20 à 40 gouttes, répétée 5 à 6 fois en vingt-quatre heures, dans un peu d'eau sucrée.

L'opinion de MARSHALL, d'après laquelle l'esprit de nitre doux pourrait être mis sur le même rang que les nitrites alcalins, au point de vue de la rapidité et de l'intensité de l'action, me paraît moins acceptable. En effet la mixture à base d'esprit de nitre doux inscrite dans notre formulaire des hôpitaux d'Amsterdam (esprit de nitre doux 5 gr., eau de cannelle 25 gr., eau commune 125 gr., sirop simple 15 gr.), amène bien plus tôt et bien plus sûrement la disparition des crampes et des coliques, etc. qu'une mixture à base de nitrite de sodium.

III. Le deuxième représentant des angioplégiques que mentionne notre Pharmacopée est la NITROGLYCÉRINE, recommandée par WILLIAM MURRELL; c'est l'alcool propylique triatomique $C_3H_5(OH)_3$ où H est remplacé par NO_2.: $C_3H_5(ONO_2)_3$, l'ester nitrique de la glycérine. La nitroglycérine (glonoïne, trinitrine) mélangée à la terre d'infusoire constitue la dynamite; elle est, avec le nitroglycol, une des substances les plus énergiques du groupe des nitrites. Il suffit parfois de frotter quelques gouttes de nitroglycérine sur la peau pour provoquer l'action caractéristique de cette substance. D'un autre côté la sensibilité individuelle, ici comme pour tous les nitrites, règle à tel point l'intensité des phénomènes physiologiques et toxiques, qu'à l''époque où les premiers essais avec cette substance furent faits en Angleterre, FULLER et HARLEY se laissèrent complètement induire en erreur. A la suite d'expériences instituées sur eux-mêmes, ils n'hésitèrent pas en effet à attribuer la congestion et les autres effets de la nitroglycérine à l'imagination et à considérer l'usage de cette substance comme à peu près inoffensif. Au point de vue du mode d'action, il y a identité parfaite entre la nitroglycérine et le nitrite d'amyle; parmi les symptômes d'intoxication, on signale également les hallucinations de la vue.

Emploi thérapeutique. Bien que les propriétés toxiques de la nitroglycérine fussent déjà connues de JACKSON en 1849 et bien que PELIKAN, en 1855, en fit une étude exacte, ce fut FIELD qui le premier, en 1858, songea à tirer parti de cette substance dans un but thérapeutique. Pourtant il se passa plus de vingt ans — la

monographie de MURRELL ne parut qu'en 1879 — avant qu'on s'en occupât sérieusement. Aujourd'hui, après une nouvelle période de vingt ans, — on peut considérer la nitroglycérine comme un des angioplégiques les plus usités; notamment en Allemagne elle gagne chaque jour du terrain (SCHOTT et d'autres). Les états pathologiques où on l'emploie sont les mêmes que ceux indiqués à propos du nitrite d'amyle: l'*angine de poitrine*, *l'asthme*, etc. ROBSON en 1881 a insisté sur l'action utile de la nitroglycérine dans la néphrite aiguë et chronique et dans les affections vasculaires des vieillards. En 1895 ROSSBACH a de nouveau mis en lumière les bons effets qu'on en obtient dans le traitement de la *néphrite chronique primaire interstitielle et des manifestations urémiques qui en dépendent.* J'ai d'ailleurs pu me convaincre plus d'une fois de l'utilité des nitrites en général dans ces conditions, pour autant tout au moins qu'elles s'accompagnent d'un pouls dur et d'une pression sanguine élevée. On a également préconisé (TURNBULL) la nitroglycérine contre les *coliques hépatiques* (provoquées par des calculs biliaires). Cette application thérapeutique me semble tout à fait raisonnable. Bien qu'on ne puisse prétendre que les nitrites soient de vrais anodins, ceux qui proviennent des alcools ne sont pas exempts d'une certaine influence sur les centres de la perception douloureuse; en outre, ils sont parfaitement à leur place partout où l'on est en présence d'une constriction vasculaire et d'une contraction spasmodique des fibres musculaires, partout où l'on recherche une action antispasmodique. Je ne puis me prononcer au sujet de l'efficacité de la nitroglycérine dans la *sciatique* (KRAUSS, NUCHALKIN), mais je considère certainement comme rationnel d'employer cette substance comme *antiémétique* et *antinauséeux* en général et dans les vomissements de la grossesse en particulier. Dernièrement HUMPHREYS a de nouveau insisté sur la même application thérapeutique, la présentant comme entièrement nouvelle. Tout en ne contestant nullement les bons effets de la nitroglycérine dans tous ces cas, je ne vois pas de raison, pourquoi elle supplanterait le viel esprit de nitre doux, employé pour remplir les mêmes indication depuis tant d'années, et qui est parfaitement fidèle. Signalons encore que la nitroglycérine a été recommandée contre l'*hémoptysie* (FLICK) et pour combattre l'*empoisonnement par le gaz d'éclairage* (KLOMAN).

Mode d'administration. A bon droit, notre Pharmacopée a préféré aux pastilles et aux pilules de nitroglycérine la forme liquide. Notre préparation officinale est la *solution de nitroglycérine* (nitroglycérine 1 : 99 d'alcool concentré), liquide clair, neutre, incolore; lorsqu'on y ajoute de l'eau, la nitroglycérine se sépare sous forme d'un liquide huileux.

Notre Pharmacopée (3e Edition) indique comme dose maximale de cette solution 25 mgr. (= $^1/_4$ milligr. de nitroglycérine) par dose et 100 mgr. par jour. On peut certes augmenter ces doses. Pour tous les angioplégiques, comme nous l'avons déjà vu plus haut, il faut toujours tenir compte de la sensibilité individuelle. Aussi je pense que ARMSTRONG a raison de considérer d'une manière générale comme trop faibles les doses que l'on donne aux malades, parce qu'elles sont déduites d'observations faites chez des sujets bien portants et que l'expérience a démontré que l'homme sain est bien plus sensible à l'action de ce médicament que l'homme malade. C'est ainsi que chez un athéromateux il put administrer sans le moindre inconvénient une dose de 150 mgr. et qu'il put élever la dose jusque 5 à 8 grammes par jour sans provoquer aucun symptôme désagréable. En présence d'une sensibilité individuelle aussi variable, on ne saurait évidemment d'un autre côté conseiller assez de prudence.

IV. Les NITRITES DE SODIUM ET DE POTASSIUM n'ont qu'une faible importance au point de vue thérapeutique. Leur action physiologique est identique à celle des autres membres de ce groupe. Mais leurs effets, qui persistent pendant longtemps, se développent d'une manière lente; en outre leur action est beaucoup plus faible (REICHERT) que celle des nitrites des alcools. Dans les expériences du docteur G. BELLAART SPRUYT, faites dans mon Laboratoire, des lapins supportaient fort bien l'injection intraveineuse de 100 mgr. de nitrite de sodium, en solution à $1^0/_0$, par kilogr. d'animal. RINGER et MURRELL trouvèrent par contre que chez le chat la dose mortelle est de 60 mgr. par kilogr.; chez l'homme adulte ils constatèrent des phénomènes d'intoxication déjà après une dose de 300 à 600 mgr. Dans les cas d'intoxication publiés par COLLISCHORM, la dose était toutefois beaucoup plus considérable (11,5, 5,5 gr.). Dans un *but thérapeutique*, FUCHS et d'autres ne préconisaient que des doses de 100 mgr. (plusieurs fois par jour) et si d'autres par contre prescrivent des doses beaucoup plus considérables (HAY, etc.), il importe de ne pas oublier que les nitrites du commerce contiennent fréquemment des quantités très notables de nitrates.

BRUNTON, qui fit connaître le premier l'action favorable des nitrites alcooliques, notamment celle du nitrite d'amyle, dans l'angine de poitrine, a signalé en 1895 à l'attention des thérapeutes *l'hydroxylamine* comme succédané du nitrite d'amyle et de la nitroglycérine. Ce composé azoté particulier: $NH_2—OH$ est toxique, à tel point que LOEW le considère non seulement comme le prototype des poisons substitutifs, mais le regarde, même à l'état de dilution remarquablement (erstaunlich) diluée, comme un poison violent du protoplasme, parce qu'il attaque le groupement amidé

labile de l'albumine (I, p. 66). Dans l'organisme animal et notamment dans le sang, l'hydroxylamine serait transformée en nitrite (Binz). Aussi Lewin a-t-il signalé la facilité extraordinaire avec laquelle l'hémoglobine se transforme en méthémoglobine sous l'influence de l'hydroxylamine. L'injection intraveineuse de chlorhydrate d'hydroxylamine est rapidement suivie d'un abaissement de la pression sanguine et surtout de convulsions. Fait remarqnable, bien que dans le sang de la veine où l'on pratique l'injection il se forme immédiatement de la méthémoglobine et bien qu'on constate dans toute la région avoisinante la coloration caractéristique brun chocolat, les animaux soumis à l'expérience contenuent de vivre. Bien plus, si la dose injectée est assez faible, on n'observe aucune trace de méthémoglobinurie, et aucune trace d'albumine n'apparaît dans les urines. Administrée par voie gastrique, l'hydroxylamine irrite fortement les muqueuses digestives et détermine la diarrhée. Malgré cet inconvénient, Brunton considère le chlorhydrate d'hydroxylamine, à la dose de 50 mgr. dans 30 gr. d'eau comme un succédané recommandable du nitrite d'amyle et de la nitroglycérine, parce que l'action anodine persiste plus longtemps qu'avec ces dernières substances. Pendant un certain temps l'hydroxylamine fut préconisée en dermatothérapie comme remède externe (Eichhoff, Fabry), mais l'expérience a démontré que, même administrée de cette manière, elle donnait lieu à des phénomènes d'intoxication trop graves pour qu'on ne conseille pas de s'en abstenir provisoirement.

Si, pour terminer, je repasse en revue le groupe entier des nitrites et son importance thérapeutique, je n'hésite pas à maintenir ma préférence, au lit du malade, en faveur de l'esprit de nitre doux, qui satisfait à la fois au „cito, tuto et jucunde"; et, là où le „cito" prédominerait toutes les autres indications, je m'adresserais avant tout à la solution alcoolique de nitroglycérine.

SOIXANTIÈME CONFÉRENCE.

Altérants. Combinaisons mercurielles en général.

But thérapeutique des méthodes curatives altérantes, résolutives. Efforts pour mettre en rapport l'action thérapeutique avec l'action physiologique. Altérants vrais: excitants des échanges organiques intracellulaires. Analogie avec la chaux et les ferrugineux. Influence sur des produits des échanges organiques. Théorie de Binz relative à la mise en liberté par les altérants d'oxygène à l'état naissant. Dangers et avantages de l'usage thérapeutique des altérants. Classification.

C. a. 1. Mercuriaux en général. Action locale des combinaisons mercurielles solubles. Solution des composés mercuriels insolubles et du mercure en nature. Action des sels mercuriels sur l'albumine en présence du chlorure de sodium, des alcalins et des acides. Dépôt des composés mercuriels dans différents organes. Elimination des combinaisons mercurielles par tous les appareils glandulaires proprement dits. Phénomènes inflammatoires, etc. déterminés par l'élimination des composés mercuriels, au niveau des appareils glandulaires et de leurs annexes: stomatite, dysentérie mercurielle, rein mercuriel, éruptions cutanées Action sur la circulation et sur le système nerveux des composés mercuriels introduits directement dans le sang. Intoxication mercurielle aiguë, subaiguë et chronique. Solutions eubiotiques et influence des doses très faibles sur la genèse du sang et du tissu osseux.

Messieurs. Dans le court aperçu que nous avons donné du schéma pharmacothérapeutique (I, 229), nous nous sommes à peine arrêté aux altérants.

Alterare signifie modifier, changer. Les altérants sont donc comme je les définissais alors, des substances à action générale par lesquelles nous essayons de produire une modification, un changement, dans la nutrition parenchymateuse de certains organes. Il est clair que le thérapeute, lorsqu'il se propose de modifier ou de changer, ne tâche que de modifier en bien, c.-à-d. qu'il s'efforce de remplacer l'état anormal par un état normal. Aussi le qualificatif d'altérants s'applique-t-il exclusivement aux médicaments qui tendent vers le *but thérapeutique suivant: rétablir*

la nutrition et la fonction normales dans les tissus qui sont le siège de troubles nutritifs et de processus inflammatoires chroniques et dont les fonctions laissent à désirer. Ainsi s'explique le fait que divers auteurs les désignent sous le nom de *dysplastiques*, *antidyscrasiques*, *résolutifs*, suivant qu'ils veulent plus particulièrement donner à entendre qu'ils les emploient soit pour améliorer les échanges nutritifs anormaux des tissus eux-mêmes, soit pour combattre certaines dyscrasies consécutives aux altérations du sang et des tissus, soit pour provoquer la résorption des exsudats restés dans les tissus à la suite de processus inflammatoires. Alors que les anciens pharmacothérapeutes divisaient les derniers: les résolutifs, d'après le mode de disparition des exsudats restés dans les tissus, en médicaments dissolvants, désobstruants et absorbants, ceux qui préfèrent désigner les substances de ce groupe sous le nom tout aussi ancien d'altérants allèguent surtout comme motif que cette dénomination ne préjuge rien de leur action physiologique et se borne à mettre en lumière un fait de thérapeutique empirique. Ils maintiennent donc le nom d'altérants, plutôt que de les appeler: *modificateurs de la nutrition* (Rabuteau, Köhler, Bence Jones) ou de leur donner ce qualificatif encore beaucoup plus vague: „influenti della vita animale e vegetativa" (Cantani). Le fait thérapeutique empirique est simplement celui-ci: que *des troubles de la nutrition parenchymateuse s'observant dans divers organes*, pourvu que ces troubles n'aient pas encore déterminé des altérations dégénératives définitives de l'élément cellulaire, *sont enrayés ou écartés sous l'influence de certaines substances chimiques, sans qu'il y ait apparence d'affinité chimique ou thérapeutique entre la substance administrée et les organes malades.* Lorsqu'on voit disparaître pendant l'administration des hématiques nutritifs (Huile de foie de morue, chaux, fer), pendant celle des hématokinétiques, les troubles que présentent la nutrition ainsi que le fonctionnement de l'estomac, de l'intestin, du système nerveux, des reins, on n'hésite pas à attribuer cet effet dans le premier cas à l'amélioration de la composition du sang, dans le second à une action favorable exercée sur la circulation sanguine et sur l'apport du sang. Mais quand les ulcérations cutanées syphilitiques, les affections syphilitiques des muqueuses, le psoriasis guérissent sous l'influence du mercure ou de l'arsenic, et quand il s'agit d'interpréter cette action curative, le thérapeute ne croit ni à une amélioration dans la composition du sang, ni à une action spéciale sur la circulation sanguine. Le facteur thérapeutique qui intervient dans ces cas est, d'après lui, l'influence directe du médicament circulant dans le sang sur les lésions morbides elles-mêmes et sur les exsudats et infiltrats qui s'y trouvent.

Si l'on veut donner l'explication de ces faits thérapeutiques, il faut prendre garde de ne pas tomber dans l'écueil des hypothèses téméraires. Wood se raille d'une façon humoristique de toute tentative de ce genre, qu'il déclare aussi absurde que de chercher dans le ciel vide le couronnement d'un édifice, dont les fondations n'ont pas encore été établies. Les principes fondamentaux des lois qui régissent la nutrition parenchymateuse nous sont-ils donc encore tout à fait inconnus? Toutes les cellules qui entrent dans la constitution de notre corps sont baignées de liquide nutritif. Elles se trouvent dans un milieu intérieur qui leur est propre. C'est à ce liquide qu'elles empruntent les matériaux indispensables à leur subsistance et à leurs échanges nutritifs; c'est également à ce liquide qu'elles abandonnent les produits ultimes de désassimilation dont elles ne sauraient se servir davantage. La quantité et la qualité du liquide nutritif se trouvent tellement sous la dépendance du sang et de la lymphe, que toutes les conditions qui influent sur la composition ou sur la circulation du sang et de la lymphe déterminent des modifications du liquide nutritif et sont à même de compromettre ou de favoriser la nutrition des éléments cellulaires. *Tout agent* chimique ou autre *qui améliore la composition du sang; tout agent* chimique, mécanique, thermique, *qui favorise l'apport du sang vers les tissus et accélère le courant de la lymphe; tout agent*, de quelque nature qu'il soit, *qui est à même de faire ouvrir largement les écluses de l'élimination et de chasser de l'organisme les produits ultimes de la désassimilation*, tels que les hématiques, les hématokinétiques, les lymphagogues, les sécrétoires, les purgatifs (auxquels on pourrait ajouter les bains et enveloppements chauds, le massage, la gymnastique, l'électricité), tous ces agents peuvent exercer dans ce sens une action salutaire. Tous sont des *altérants indirects* et il n'est pas douteux que la plupart des médicaments altérants, si pas tous, doivent au moins en partie leur action à une ou à plusieurs des propriétés pharmacothérapeutiques que nous venons d'énumérer. Mais d'autre part, on ne saurait méconnaître l'existence d'une *affinité élective entre certains agents chimiques et les éléments cellulaires eux-mêmes*. C'est à ces agents chimiques que le thérapeute réserve la dénomination d'*altérants vrais*. Voulez vous que je vous nomme des altérants vrais, eh bien! se sont les solutions enormément diluées de sublimé et d'acide arsénieux, qui jouent vis-à-vis des saccharomycètes un rôle excitateur, en favorisant leur multiplication et leur action vitale, qui peut être mesurée par la quantité de sucre décomposé dans l'unité de temps. Ce sont encore l'arsenic et le phosphore qui, administrés à dose infinitésimale à des animaux nouveau-nés, favorisent la croissance des os, le développement et la solidité

de la charpente osseuse. L'on peut encore les appeler *métaboliques*, *euplastiques*, *eubiotiques*, si l'on veut donner à entendre que ces agents exercent une action favorable sur les échanges nutritifs (μεταβάλλειν = renverser, transformer), sur la structure (πλάσσω = former), sur la vie de ces éléments cellulaires. Et si vous doutez encore de la réalité de cette affinité élective, si la relation de causalité entre la vie cellulaire plus active et la présence des substances indiquées ne vous paraît pas suffisamment démontrée, adressez vous à des expériences, dans lesquelles les mêmes cellules sont baignées par ces *mêmes agents mais en solution concentrée*, exagérez leur pouvoir excitant d'une façon excessive et vous constaterez la *dégénérescence* (la dégénérescence graisseuse ou autre) ou la destruction complète des éléments cellulaires surexcités, ce que nous pouvons exprimer, conformément à la terminologie de FAGGIOLI, en disant que les solutions eubiotiques par leur concentration sont devenues des solutions dysbiotiques et même antibiotiques.

Devons-nous donc encore dire avec HIRTZ qu'on classe dans les altérants les médicaments „dont on ne peut spécifier l'action sans „courir le hasard des théories ni dénier l'efficacité sans fermer les „yeux à l'évidence"? Non. Il existe une foule de médicaments (alcool, morphine, nicotine, etc.) et d'agents chimiques: toxines, bouillons de cultures de staphylocoques, qui, lorsqu'ils circulent dans le sang ne manquent pas de nuire aux échanges nutritifs dans des organes déterminés en y provoquant la dégénérescence graisseuse, l'aspect trouble du protoplasme, la dégénérescence amyloïde, la prolifération du tissu conjonctif, etc. Ce n'est pas cependant ces substances que le thérapeute donne le nom d'altérants, — il réserve cette dernière dénomination pour des substances qui, il est vrai, produisent à haute dose des processus tels que nous venons d'indiquer, mais qui en outre font preuve d'*influence excitante manifeste sur les échanges organiques cellulaires* par le fait qu'à dose très faible ils favorisent les échanges nutritifs cellulaires, sans qu'aucune autre fonction ne subisse leur influence. Mais alors, me direz-vous, les *sels de chaux et de fer*, dont l'influence favorable sur la nutrition des êtres unicellulaires a été démontrée par POUCHET et CHABRY, par FAGGIOLI et MAZZAGALLO, ne doivent-ils pas aussi être rangés dans le groupe des altérants? La réponse à cette question ne peut être qu'*affirmative*. En vous parlant des sels calciques (II, 447) et des ferrugineux (II, p. 467), je vous ai d'ailleurs déjà exprimé cette opinion et je me suis efforcé de bien vous faire comprendre la *relation intime existant entre les hématiques inorganiques et les altérants* (mercure, arsenic, etc.). Toutefois ces hématiques ne sont pas rangés parmi les altérants, parce que des éléments entrant

dans la constitution normale de l'organisme ne sauraient être rangés dans un même groupe avec des éléments qui lui sont étrangers.

Nous avons appliqué, il y a un instant, aux médicaments altérants le qualificatif de métaboliques, c'est-à-dire excitants des échanges organiques cellulaires. La modification qu'ils déterminent dans l'organisme vivant ne doit-elle donc pas se manifester aussi dans le métabolisme général, dans les échanges organiques généraux, dans les processus d'assimilation et de désassimilation, et avant tout dans la quantité et la qualité des produits ultimes des échanges organiques? On a tenté de résoudre cette question en comparant la quantité d'urée, d'acide carbonique, et d'autres produits ultimes de la désassimilation, éliminés chez l'homme et chez l'animal pendant et après l'administration des altérants avec les quantités éliminées à l'état normal. Ces comparaisons n'ont abouti qu'à des résultats bien maigres. D'ailleurs quoi d'étonnant? Les déterminations les plus exactes de cet ordre ne peuvent nous éclairer au sujet des processus intimes s'accomplissant à l'intérieur même des tissus. Vous ne parviendrez pas à savoir ce qui se passe à l'intérieur d'une fabrique, quelque attention que vous prêtiez à la fumée qui s'échappe par les cheminées et aux déchets que les ouvriers transportent au dehors (Muller). En outre les *divers expérimentateurs ont institué leurs recherches chez des espèces animales différentes et en administrant des doses très différentes.* Il n'y a qu'un point qui a été établi par ces recherches: c'est que sous l'influence *de doses toxiques les échanges organiques sont endommagés*, que la destruction de l'albumine se trouve augmentée, que la production d'anhydride carbonique et l'absorption d'oxygène diminuent. Mais pouvait-on s'attendre à un résultat différent? Ce que nous désirons connaître, c'est l'influence sur les échanges organiques des doses thérapeutiques, non pas de celles qui donnent lieu à des troubles morbides mais de celles qui ont une action curative. Or, avec les méthodes d'investigation dont nous disposons de nos jours, nous n'avons encore à donner à cette question aucune réponse satisfaisante.

Je ne puis en effet considérer comme telle la tentative de Binz, qui essaie d'expliquer *l'action physiologique des altérants* par un processus dans lequel au sein des tissus mêmes *l'oxygène* qui se trouve dans les médicaments altérants serait *mis à chaque instant en liberté*, *pour se recombiner* le moment après. Ainsi par ex., l'acide arsénieux serait transformé dans les tissus par oxydation en acide arsénique, lequel donnerait de nouveau naissance par réduction à l'acide arsénieux. La présence de l'arsenic dans les tissus aurait ainsi pour conséquence un mouvement de va et vient incessant de l'oxygène, qui se rendrait de l'arsenic aux cellules et des cellules

à l'arsenic. On ne saurait nier que l'oxygène, dans un pareil état d'activité moléculaire, ne soit un excitant énergique des processus nutritifs dont la cellule est le siège. Cependant, tout en rendant hommage à l'esprit inventif, dont fait preuve l'hypothèse de BINZ, il n'en est pas moins vrai que la base expérimentale sur laquelle elle s'appuie est en train de s'effondrer, comme vous le savez déjà (I, p. 115) et comme nous verrons encore plus tard. En outre BINZ n'hésite pas à attribuer l'action physiologique des agents comme le chlore, le brome, les nitrites, etc., qu'aucun médecin ne rangera jamais parmi les altérants, aux mêmes déplacements intra-moléculaires de l'oxygène. Dès lors son hypothèse, alors même qu'elle serait suffisamment démontrée, ne peut aucunement nous éclairer sur la manière dont les altérants agissent sur les échanges organiques intracellulaires.

Bien que pour ma part j'aie la conviction que l'avenir démontrera que les effets physiologiques de ces agents doit s'expliquer par une action d'ions, étroitement liée au degré de dissociation de la solution du sel ou de l'acide baignant les éléments cellulaires, je crains cependant d'encourir le reproche de WOOD de regarder dans les nuages. Aussi ne m'étendrai-je pas davantage sur ce sujet. Aujourd'hui qu'il est prouvé que des *organismes unicellulaires microscopiques, les cellules de la levûre, etc., présentent une suractivité de la vie cellulaire, sous l'influence de solutions convenablement diluées de divers agents altérants*, il existe un accord parfait entre le résultat des recherches expérimentales et l'expérience acquise au lit du malade, laquelle a mis hors de doute l'influence heureuse de ces mêmes agents sur la multiplication des globules rouges, sur la croissance des os, etc. Vous jugerez probablement inutile de me demander si *toutes les cellules et tous les territoires cellulaires* de l'organisme réagissent de la même manière vis-à-vis des altérants. Vous savez en effet que toute cellule peut être considérée comme un individu particulier, et tout agrégat cellulaire comme un organisme indépendant; et vous comprenez aisément que la présence de l'arsenic, par ex., dans le milieu intérieur, qui exerce sur un territoire cellulaire déterminé une action eubiotique, pourra au contraire exercer une influence dysbiotique sur un autre territoire cellulaire.

Pour terminer, je dois encore vous faire observer que *l'ensemble des effets exercés par ces agents* sur tout l'organisme humain, dont les territoires cellulaires sont si profondément différenciés, ne saurait être *déterminé* avec exactitude sans tenir compte en même temps des *modifications* qu'ils produisent aux lieux de leur *application* et au niveau des *organes par où s'effectue leur élimination*. De par la nature même des choses, ils peuvent en effet se trouver aux endroits indiqués en solution tellement concentrée,

qu'ils y donnent lieu à des combinaisons variables de processus dysbiotiques (inflammation) et même de processus antibiotiques (nécrose).

De ces considérations, qui nous amènent tout naturellement à parler de l'*action thérapeutique* des altérants, nous pouvons conclure que cette classe de médicaments renferme des agents d'une extrême énergie, dont nous pouvons tirer parti en plus d'une circonstance; mais nous pouvons en conclure aussi qu'on ne saurait être trop sur ses gardes en les administrant. Cette dernière conclusion est d'autant plus justifiée que, par l'administration de ces médicaments, nous ne recherchons pas des effets immédiats, mais une *action lente*, une action qui devra se prolonger durant des jours et des semaines; que de plus les malades auxquels nous prescrivons ces médicaments ne sont généralement pas condamnés au lit ni soumis à l'observation quotidienne du médecin. Mais à côté de ce revers de la médaille, il nous faut appuyer surtout sur l'action thérapeutique indiscutable de ces médicaments dans les *dyscrasies* des anciens auteurs, dans les *maladies infectieuses*, *telles que la syphilis*, où le *mercure* et l'*iode* ont une action véritablement spécifique, dans diverses *affections cutanées*, dont quelques-unes ne sont pas encore reconnues comme étant de nature infectieuse, dans les *anémies* qui résistent à l'action du fer ou ne se prêtent pas à son administration, dans les *altérations si subtiles du système nerveux central*, que nous qualifions de *fonctionnelles*, parce que la base anatomique en est insuffisamment ou incomplètement connue; en un mot dans tous les cas où nous avons en vue la *stimulation des échanges nutritifs*, l'*amélioration de la nutrition* et où nous croyons pouvoir attribuer les troubles des échanges organiques à des processus dysbiotiques (inflammation chronique, infiltrations, exsudats, insuffisance des excitants naturels), dont des groupes cellulaires déterminés sont le siège. Je ferais injure à votre pénétration et à votre memoire, si je vous rappelais qu'en dehors de la syphilis, où le mercure et l'iode jouent un rôle tout à fait spécial, toutes les autres indications thérapeutiques pour lesquelles nous nous adressons aux altérants, peuvent encore être remplies par une toute autre voie (comp. III p. 93), notamment par l'administration des hématiques, des hématokinétiques, des lymphagogues, des sécrétoires, des purgatifs, des amers, etc. etc.

Avant de passer à l'étude des divers altérants en particulier, disons encore un mot de leur classification. La distinction en altérants *inorganiques* et organiques (III, c. a. et III, c. b.) ne demande aucune explication et répond à leur nature chimique. Les altérants inorganiques doivent être divisés en deux groupes: le groupe des *altérants vrais, immédiats:* le *mercure*, l'*arsenic* et le *phosphore* (III,

C. a. 1 et 2), qui ont pour propriété commune et caractéristique d'être de *véritables excitants cellulaires*, ce qui veut dire qu'à dose infinitésimale ils favorisent la multiplication et la croissance des cellules, tandis qu'à haute dose ils provoquent la dégénérescence graisseuse de ces cellules; le deuxième groupe est celui des *composés alcalins de l'iode* (III, C. a. 3) ou groupe des iodés, pour lesquels la réalité d'une stimulation analogue de la cellule n'a pu être démontrée expérimentalement et que je range provisoirement parmi les *altérants médiats*, parce que seules leurs propriétés lymphagogues, sécrétoires, leur action favorable sur la vitesse de la circulation des liquides dans les tissus sont démontrées avec certitude, mais sont en même temps tellement évidentes, qu'elles justifient leur classement dans le groupe des altérants.

III. C. a. 1. HYDRARGYRIQUES, MERCURIAUX. Bien que les dames romaines fissent usage de cinabre et de vermillon pour se farder, GALIEN ne connaissait encore aucune propriété thérapeutique du mercure. C'est aux Arabes et ultérieurement à BARBEROUSSE, à PARACELSE et à notre compatriote JEAN BAPTISTE VAN HELMONT, que nous devons l'introduction des composés mercuriels dans la thérapeutique. Depuis lors le mercure et ses composés ont été tour à tour portés jusqu'aux nues comme des panacées, comme des remèdes miraculeux (v. entre autres : Il triomfo del mercurio, LANCILOTTI 1677) et redoutés à cause de leurs effets toxiques, dont on ne saurait trop se méfier (v. entre autres CRON, de veneficiis mercurialis, 1817; HERRMANN, Die Mercurialkrankheiten, 1835). Lorsque je faisais mes études médicales, je parle d'il y a quarante ans, la méfiance avait le dessus; plus tard, comme vous le savez, le mercure a été remis en honneur, quoique en ce moment même le soleil de sa renommée me semble s'obscurcir de nouveau.

Tous les *sels mercuriels* employés en médecine, pour autant qu'ils sont solubles dans l'eau, ont la propriété de former *avec l'albumine des combinaisons insolubles;* il en résulte qu'au point de leur application ils développent une action *irritante*, *astringente* ou *caustique*, suivant le degré de concentration de la solution. Toutefois, soit que cette action locale fasse défaut par suite de la faible concentration de la solution employée, soit qu'elle se manifeste lorsque la teneur en sel mercuriel atteint un chiffre déterminé, toute *combinaison mercurielle soluble passe dans le sang*, quelque soit d'ailleurs le point où on l'applique. Le passage dans le sang s'observe même dans le cas où des *composés mercuriels totalement insolubles*, combinaisons qui résistent même à l'action d'agents chimiques énergiques (cinabre, etc.), sont mis durant un temps suffisamment prolongé en contact avec l'organisme. Sous ce rapport le *mercure métallique* comme tel, „mercurius vivus" ne le cède à aucun de ses composés.

Inhalé, appliqué sur la peau, ou introduit sous le derme ou bien dans le canal intestinal, il détermine au bout d'un temps plus ou moins long toutes les modifications qu'on observe lorsque des composés mercuriels solubles circulent dans le sang. Ce fait n'est pas dû exclusivement ou même principalement à la volatilité de ce métal, mais, au moins d'après RIESENFELD, à ce fait que, sous l'influence de la température du corps et d'une solution de chlorure de sodium dont le titre (0,6—0,7 °/₀) correspond à la teneur en sel marin du sang et des tissus, il se produit *un composé mercuriel soluble* (probablement du chlorure mercurique, sublimé). Cette transformation serait indépendante de la quantité de CO_2 dissous dans la solution saline; elle se produirait aussi bien lorsque celle-ci contient de l'albumine, du bicarbonate de soude ou des sels organiques, que dans les cas où ces substances y font défaut.

La résorption extrêmement facile du mercure et des composés hydrargyriques dépend naturellement de la *facilité avec laquelle ils se dissolvent dans les liquides de l'organisme.* Cependant les sels mercuriels, notamment le sublimé, précipitent très facilement l'albumine et donnent lieu par suite à des combinaisons insolubles. Comment peut-il donc être question de combinaisons mercurielles solubles dans le sang et dans les liquides de l'organisme?

Je mets ici devant vous dans la première de ces éprouvettes une solution aqueuse d'albumine d'oeuf, dans la deuxième une solution de chlorure mercurique. Je mélange les deux liquides et vous pouvez constater qu'il se produit un précipité abondant. Mais j'ajoute maintenant au mélange une solution de sel marin, et vous voyez que le précipité disparaît. Le liquide s'éclaircit complètement et garde cette clarté parfaite aussi longtemps que sa réaction est légèrement alcaline ou neutre. C'est ainsi qu'à une solution d'albumine d'oeuf, additionnée d'une quantité de NaCl telle qu'on peut la considérer comme une solution saline physiologique, je puis ajouter une quantité assez considérable de sublimé avant que l'albumine ne se précipite. Mais si à une des deux solutions j'ajoute, avant le mélange, quelques gouttes d'acide chlorhydrique, vous voyez se produire, du moment que j'opère le mélange, un abondant précipité d'albuminate de mercure insoluble. Toutefois je puis modifier la proportion entre la teneur en NaCl et la teneur en sublimé, comme GLAS l'a montré, de telle manière qu'il ne se forme même aucun précipité dans une solution de 0,1 à 0,2 °/₀ acide chlorhydrique. La chimie inorganique nous a appris que le *chlorure mercurique forme avec le chlorure de sodium des combinaisons doubles se présentant sous forme de beaux cristaux* ($HgCl_2$. 2 (NaCl), $HgCl_2$ NaCl); la manière dont ces combinaisons se conduisent vis-à-vis de l'albumine n'a pas été, que je sache, suffisamment étudiée.

Néanmoins, en tenant compte des expériences que je viens de citer, en tenant compte aussi du fait que chez l'homme vivant nous pouvons injecter dans le sang des quantités très faibles de sublimé, dont une partie tout au moins reste sûrement en solution (la veine où l'on fait l'injection devient le siège d'une thrombose, DINKLER), il semble que l'on soit en droit de supposer que la *résorption et la circulation du mercure dans le sang et les tissus se font surtout grâce à la formation de combinaisons doubles*, *notamment celle du $HgCl_2$ avec NaCl*, qui ou bien ne précipitent pas l'albumine, ou bien forment avec celle-ci des composés solubles dans un excès d'albumine. Donc, contrairement à l'opinion de DE MICHELE, ce ne serait nullement le sublimé lui-même qui jouerait ce rôle.

Les combinaisons mercurielles circulant dans le sang sont à la fois des *médicaments organodécurseurs* et *organodépositoires*. Ils sont de préférence *déposés dans des organes à irrigation sanguine riche*, *où les échanges organiques sont particulièrement actifs*. Quel qu'ait été l'endroit d'application, la majeure partie se retrouve dans les *reins*. Puis viennent, par ordre de gradation descendante, le *foie*, la *rate*; dans le *coeur* et les *muscles* on rencontre des quantités pondérables de mercure, mais toutefois beaucoup plus faibles que dans les organes que nous venons de citer. Le mercure se retrouve aussi dans le *cerveau* et dans les *os*, mais seulement à l'état de traces; par contre il se dépose en quantité assez abondante dans le corps thyroïde (ULLMANN, LUDWIG et ZILLNER).

D'un autre côté les composés mercuriels sont de véritables médicaments *organodécurseurs*. Ils s'*éliminent par tous les organes glandulaires qui sont en rapport avec le monde extérieur*. Signalons en première ligne les *appareils glandulaires du tube digestif* et surtout du *gros intestin*, à tel point que le contenu du gros intestin renferme une quantité de mercure sensiblement égale à celle du foie et de la rate; par contre le contenu stomacal n'en renferme qu'une faible quantité. De même les appareils glandulaires reliés au tractus intestinal, les *glandes salivaires*, *le foie*, éliminent avec la salive, la bile (DIEPOW), une quantité assez importante de mercure. Les préparations mercurielles prennent donc part à toutes les circulations dites intermédiaires, à la *gastro-hépatique*, à la *gastro-salivaire*, et surtout à la circulation *hémato-entérique*. Dès lors personne ne sera étonné d'apprendre que STERN par ex. a pu trouver du mercure dans l'urine 6 mois après la cessation d'une cure mercurielle. Cette circulation intermédiaire, de même que le séjour prolongé du mercure dans l'organisme, est entièrement indépendante, je le répète, de la voie d'introduction du mercure. Le mercure s'élimine définitivement de l'organisme, à part une certaine quantité qui

quitte le corps *par le tube digestif*, par les grandes voies habituelles d'élimination : les *reins* et la *peau*. Je ne veux pas me prononcer sur la question de savoir si, après l'administration interne du mercure, les bagues d'or que les malades portent aux doigts peuvent être attaquées ; toujours est-il que depuis les recherches de MIRONOWITSCH, l'*élimination du mercure par la sueur* ne saurait être mise en doute. Cet auteur trouva en effet, après une injection sous-cutanée de sublimé, dans la sueur des malades soumis à l'action d'un bain d'air chaud, une quantité de mercure à peu près équivalente à celle dont on constatait la présence dans l'urine. De même on a pu démontrer que le *lait de la nourrice* soumise au traitement mercuriel contient une quantité de mercure, faible il est vrai, mais suffisante pour qu'on puisse en faire la détermination quantitative. Aussi le meilleur moyen, et en même temps le moins dangereux, d'administrer du mercure aux nourrissons consiste à soumettre la nourrice au traitement mercuriel.

La cause de ces phénomènes organodécurseurs doit être recherchée dans l'*affinité existant entre le mercure et les glandes*, *ou entre les glandes et le mercure*. Celui qui voudrait *ranger le mercure parmi les médicaments adéniques sécrétoires*, pour donner à entendre que cet agent chimique est capable d'exciter toutes les sécrétions proprement dites, ne devrait pas redouter un seul instant d'être contredit. Mais cette affinité cause de grands inconvénients. Les composés mercuriels, qui s'éliminent par les glandes, *attaquent les éléments glandulaires eux-mêmes* et les *tissus qui y sont directement reliés*, à moins que l'élimination ne soit de fort courte durée ou que la quantité de mercure excrétée ne soit fort minime. Bien que nous ne connaissions qu'approximativement la forme sous laquelle le mercure s'élimine, bien que nous ne sachions pas si nous avons à faire dans l'espèce à une combinaison du mercure avec l'albumine douée elle-même de propriétés irritantes, ou bien, ce qui est plus probable, à une combinaison capable de se dissocier, telle que $NaCl.HgCl_2$ qui abandonne du sublimé, il est certain que le composé mercuriel éliminé se conduit vis-à-vis des tissus comme le sublimé, c'est-à-dire comme un agent chimique irritant, déterminant l'inflammation et la nécrose, donnant lieu à des processus de thrombose dans les vaisseaux et à des processus de dégénérescence dans les éléments cellulaires. Si les circonstances sont favorables, il peut se produire un phénomène de réduction ; le sel mercuriel semble être décomposé dans les cellules épithéliales de la muqueuse, dans les éléments glandulaires spécifiques ou dans les vaisseaux sanguins ; à l'examen microscopique on trouve du moins des granulations noires insolubles et de petits amas d'oxydule de mercure (?) dans les cellules et dans les vaisseaux (ECK-

MANN). Mais, même dans les circonstances les plus favorables, ce processus de réduction, en vertu duquel le composé mercuriel est rendu inoffensif, ne détruit qu'une quantité infiniment petite de ce dernier. Aussi chez l'homme cette combinaison mercurielle inconnue, lorsqu'elle s'élimine en quantité abondante par la salive, est mise à chaque instant en contact avec la muqueuse buccale. C'est ainsi qu'elle détermine une *inflammation très grave de la muqueuse tapissant la cavité buccale*, qui s'ajoute au flux salivaire (*ptyalisme et stomatite mercurielle*). Même lorsque cette stomatite affecte une forme très légère (*stomatite simple*), on constate que par endroits la gencive présente un gonflement inflammatoire, qu'elle est extrêmement sensible et qu'elle saigne facilement. Mais parfois la stomatite, beaucoup plus grave, se présente sous forme de *stomatite ulcéreuse*, les dents deviennent branlantes et tombent, la langue enfle et est le siège d'inflammation. Enfin dans quelques cas, de nos jours heureusement fort rares, on observe la *stomatite gangréneuse*. Dans cette forme le flux salivaire et la fétidite de l'haleine deviennent intolérables, le périoste s'enflamme et parfois même les maxillaires supérieur et inférieur se nécrosent.

Tout aussi grave est l'oeuvre de destruction qui s'accomplit à l'autre extrémité du canal digestif, par l'élimination prolongée du mercure ou par l'élimination temporaire d'une grande quantité de ce métal. *Toute l'étendue de la muqueuse digestive peut être le siège de processus inflammatoires*; quant aux *processus de destruction*, ils se localisent de préférence *au niveau du coecum et surtout du rectum.* Voici la magistrale description que VIRCHOW fait de ces lésions: „au niveau des bandelettes du colon et des espaces qui séparent „les villosités, se développe un processus débutant par une simple „rougeur et donnant lieu à un gonflement progressif. Bientôt après „la sous-muqueuse s'oedématie; finalement se produit en divers „endroits une infiltration hémorragique de la muqueuse, et sur ces „taches hémorragiques se développent des infiltrations diphtéritiques qui s'accroissent rapidement au point de représenter des col„lines et des monticules". Le processus morbide est en tous points identique à la *diphtérie vraie de l'intestin;* d'ailleurs les symptômes cliniques qu'on observe durant la vie, les diarrhées profuses, le sang dans les fèces, les ténesmes, sont les mêmes que ceux qui constituent le tableau clinique de la diphtérie du rectum. Aussi est-ce à juste titre qu'on a donné dans ces derniers temps à ce processus morbide le nom de *dysenterie mercurielle.*

Les *reins* n'échappent pas davantage à l'action nocive du sel mercuriel éliminé par cette voie. D'une manière générale il semble que les lésions rénales sont d'autant plus graves que celles du tube digestif sont moins marquées, et inversement (HEILBORN).

Un *gonflement trouble du parenchyme de la substance corticale*, qui épargne certains endroits et qui se propage en faisant des sauts, des *phénomènes inflammatoires au niveau des canalicules droits et contournés*, des *lésions des glomérules*, *des hémorragies*: tel est le tableau anatomopathologique des modifications rénales provoquées par l'élimination du mercure. Ajoutez-y le *dépôt de sels calcaires*, constaté d'abord par SALKOWSKY, plus tard par PRÉVOST. Ce dépôt s'effectue principalement à l'intérieur des canaux droits (parfois aussi des canalicules contournés), plus rarement dans les cellules épithéliales qui tapissent ces canalicules. Il est constitué surtout par du phosphate de chaux et non par de l'oxalate de chaux. PRÉVOST le premier a émis l'opinion que la formation de ces dépôts calcaires était en rapport avec la décalcification des os par la mercure. La décalcification des os n'est pas un processus biologique, mais un processus chimique. Lorsqu'on met dans une solution de sublimé des os pris à un animal mort, ceux-ci abandonnent à cette solution d'autant plus de chaux et d'acide phosphorique que la solution est plus concentrée, par contre le magnésium et l'acide silicique restent fixés dans l'os (SABBATINI). Ce complexus symptomatique, qui correspond à celui de la *néphrite parenchymateuse et parfois interstitielle*, *avec dépôt de sels calcaires*, qui obstruent parfois totalement les canalicules rénaux, et avec dépôt de granulations noires constituées par du fer et provenant du sang (ECKMANN), a été désigné sous le nom de rein mercuriel (KLEMPERER, LEUTERT, etc.). Bien que ce tableau symptomatique ne soit pas absolument spécifique, il est cependant assez caractéristique pour mériter de fixer votre attention. Les lésions seront d'autant plus caractéristiques que le rein aura subi plus longtemps l'action du mercure et que de plus fortes quantités de ce métal toxique auront été éliminées par cette voie. A la suite d'une intoxication mercurielle aiguë, entraînant rapidement la mort, ces lésions font parfois entièrement défaut. Ainsi, il y a quelques années, un jeune homme de bonne famille, dont on ne pouvait nullement dire avec Virgile „abstinuit venere et mero", un vrai dévergondé avait acheté pour les quelques sous, qui lui restaient, des pastilles de sublimé dans le but de se suicider. Il en prit cinq ou six et réussit pleinement à se donner la mort, car il mourut une huitaine de jours après son admission à ma clinique. Dans ce cas la sécrétion urinaire, que j'ai pu suivre dès le commencement de l'intoxication fut particulièrement remarquable. Dans les premiers jours, les phénomènes de gastro-entérite, de dysenterie mercurielle, prédominèrent tellement qu'il y avait anurie complète. Deux ou trois jours avant la mort l'anurie fit place à une sécrétion urinaire d'une nature toute spéciale, à tel point qu'on

n'acceptait qu'avec défiance les déclarations du malade, qui prétendait avoir émis par les voies urinaires un liquide complètement incolore, trouble, riche en albumine et contenant beaucoup de pus. Le jeune homme étant atteint d'une blenorrhagie, et celle-ci étant encore en pleine activité, on devait se dire que le liquide ressemblait beaucoup plus à un écoulement muqueux dilué d'eau qu'à de l'urine. Néanmoins c'était incontestablement de l'urine. De jour en jour la quantité devint plus considérable; le liquide contenait de l'urée en quantité à peu près normale ainsi que les autres éléments caractéristiques de l'urine, et en outre une petite quantité de sucre. Les matières colorantes y faisaient cependant presque totalement défaut. A l'autopsie on constata l'existence d'une inflammation parenchymateuse des reins bien légère, sans dépôt calcaire ou autre; dans la vessie on trouva une urine contenant 0,0052 $^{0}/_{0}$ de mercure. La succession des phénomènes cliniques s'explique dans ce cas par le fait que le mercure ne s'élimina par les reins qu'au moment où la dysenterie mercurielle s'atténua. La quantité de mercure éliminée par la voie rénale, bien que suffisante pour favoriser la diurèse, était insuffisante à déterminer des lésions graves du parenchyme rénal. Le patient succomba avant que ces lésions eussent eu le temps de se produire.

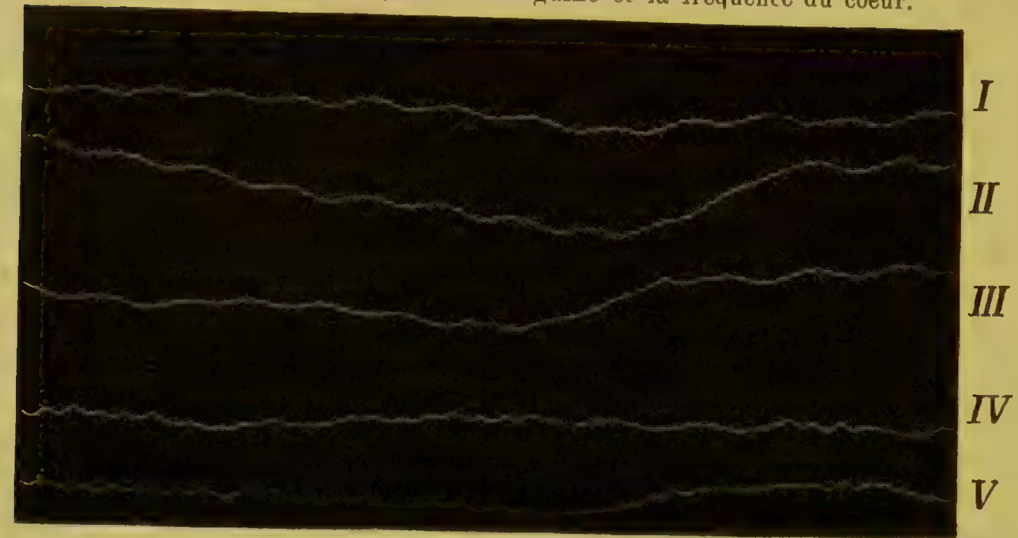
Nous devons en dernier lieu nous occuper de la *peau* comme organe d'élimination des combinaisons mercurielles, circulant dans le sang. Le fait que certains sujets sont extrêmement sensibles à l'application directe des préparations mercurielles sur la peau est bien connu. C'est ce que peuvent constater, non seulement les malades, mais souvent aussi les médecins dont les mains viennent fréquemment en contact avec les solutions mercurielles (ALBERT). Dès lors on ne peut s'étonner que, quoique moins fréquemment que les autres organes (rarement à la suite de l'administration interne), la peau aussi devienne le siège de *lésions inflammatoires sérieuses*, dues à l'élimination des sels mercuriels. Les descriptions classiques de LEWIN et de BOSSARD nous apprennent que l'exanthème mercuriel peut s'observer soit sous forme de simple *folliculite*, soit sous forme d'un *érythème* pouvant affecter l'aspect de l'érythème *scarlatineux*, de l'*urticaire* ou de l'*érythème érysipélatoïde;* dans quelques cas rares, cet érythème se présente avec les caractères de la *roséole*, de la *rubéole* ou de l'*erythema gyratum*. Elles nous montrent, en outre, que *l'eczéma mercuriel*, une des formes d'exanthème les plus habituelles après l'emploi de l'onguent mercuriel, peut aussi être due à l'élimination du mercure par la peau, de même que le *purpura* et le *pemphigus mercuriels*. La nature et l'intensité de l'exanthème tiennent à des différences individuelles et à la quantité de composé mercuriel venant en contact avec la

peau. Ils ne dépendent en aucune façon du lieu d'application du mercure. C'est ainsi que chez une dame, dont parle Rosenblatt, un érythème se produisit après qu'elle eût tenu dans ses mains le mercure provenant d'un thermomètre et que cet érythème se reproduisit après l'ingestion de calomel; elle en fut même atteinte pour avoir embrassé un certain nombre de fois sa fille, qui avait pris du calomel.

L'*action physiologique* des composés mercuriels circulant librement dans le sang consiste, en grande partie, dans les *phénomènes d'élimination* que nous venons de passer en revue. Lorsque, dans un but expérimental, on injecte des préparations mercurielles dans le sang, on ne se sert naturellement que de composés hydrargyriques qui ne précipitent pas l'albumine, tels que le *glycocolle mercurique*, l'*alanine mercurique*, la *formamide mercurique*, *l'acétone mercurique*, ou à l'exemple de Dreser, de *l'hyposulfite hydrargyro-potassique*, combinaison dans laquelle, tant qu'elle n'est pas décomposée, le mercure joue le rôle d'acide. Quelle que soit d'ailleurs la préparation mercurielle dont on se serve, toujours on observe au bout de quelques heures des symptômes d'irritation du côté de l'appareil digestif, tels que flux salivaire, vomissements, diarrhées, symptômes auxquels répondent les lésions anatomo-pathologiques que nous venons de décrire; toujours l'urine est albumineuse et le rein présente les signes de la néphrite. Toutefois les *troubles fonctionnels de l'appareil circulatoire et du système nerveux central*, qui constituent l'action éloignée du mercure, ne peuvent être mis sur le compte de l'élimination; ils complètent le tableau de l'intoxication. La *pression sanguine baisse considérablement*, non pas seulement parce que le sang se trouve attiré dans la cavité abdominale, mais encore et surtout parce que les contractions cardiaques deviennent moins énergiques. Le *coeur de grenouille isolé s'arrête* lorsqu'on le fait traverser pendant quelque temps par une préparation mercurielle. Peu de temps après l'injection d'un composé mercuriel dans le sang chez les mammifères, le *nombre des contractions cardiaques* se modifie d'une manière transitoire mais incontestable, comme le montre la figure XXII (p. 106). L'abaissement de la pression sanguine dépend, du côté de l'appareil vasculaire d'une action angioplégique périphériqne, mais non centrale; en effet, *le centre vaso-moteur reste intact.* Concurremment avec ces phénomènes, l'intoxication mercurielle expérimentale aiguë par injection intraveineuse ou souscutanée provoque chez les animaux une *apathie* indiscutable et une dépression du système nerveux central. Ces symptômes pourraient à la rigueur être d'ordre secondaire, mais les *tremblements* qu'il n'est pas rare de constater et une espèce particulière *d'éréthisme* prouvent qu'il s'agit de modifications primaires. Néanmoins les grands centres de la moelle allongée sont

Fig. XXII.

Injection intraveineuse d'acétone-mercurique chez le lapin (1700 gr.) et son influence sur la pression sanguine et la fréquence du coeur.



	Pression sanguine en millim. de mercure.	Nombre de pulsations cardiaques en 6 sec.
I. Directement après injection lente et interrompue à certains intervalles de 4 c.c. d'acétone-mercurique.	122	26
II. 1.50 minutes plus tard.	110	25
III. 5.30 " " "	98	25
IV. 7.20 " " "	92—88	14
V. 11 minutes après I.	82	10

à peine influencés, malgré qu'on observe toujours des troubles secondaires de la respiration. Je ne pourrais en ce moment élucider le point de savoir si la pathogénie de ces troubles respiratoires peut trouver son explication dans les modifications sanguines indiscutables produites par le mercure : la sortie de l'hémoglobine des corpuscules rouges du sang, la diminution de l'alcalescence (Koch, Kunkel) et de la teneur en CO_2 — modifications qu'on rencontre toujours quand les quantités de mercure circulant librement dans le sang ne sont pas trop petites et qui semblent montrer que le corpuscule rouge est perméable pour le $HgCl_2$ NaCl. Si à tout ce qui précède j'ajoute le fait que chez les animaux à sang froid on voit également survenir la paralysie des muscles striés (Kobert), vous saisirez tous sans peine la *ressemblance existant entre le syndrome de l'empoisonnement aigu déterminé par le mercure introduit dans le sang* et celui déterminé par les autres sels de *métaux lourds* administrés de la même façon. Tout le complexus symptomatique de l'empoisonnement mercuriel n'est que la reproduction de la symptomatologie de l'empoisonnement aigu par l'antimoine et par le fer.

Le *tableau de l'intoxication clinique aiguë* s'écarte de celui de l'intoxication expérimentale, pour autant que l'empoisonnement est produit par *l'usage interne de grandes quantités de mercure* et que l'estomac représente la porte d'entrée. Dès lors, en effet, les phé-

nomènes inflammatoires qui sont produits directement du côté de la muqueuse du canal digestif offusquent tous les autres symptômes. Le mercure d'autre part entre beaucoup plus lentement dans le courant sanguin, parce que le foie se charge d'arrêter au passage des quantités plus ou moins importantes du toxique.

On étudie le mieux *chez les animaux les symptômes de l'intoxication subaiguë et chronique* en injectant sous la peau des mammifères de faibles proportions de glycocolle mercurique, etc., produits qui n'exercent pas d'action topique. Tandis que les animaux succombent en moins de 48 heures à la suite de l'injection intraveineuse, l'on peut doser les injections sous-cutanées de telle façon que la survie se prolonge jusqu'à plusieurs jours. Le tableau de l'intoxication consiste alors principalement en des *phénomènes d'inflammation et d'augmentation des sécrétions glandulaires* (ptyalisme, stomatite, gastrite, dysenterie et néphrite) produits par l'élimination du mercure, plus les troubles de l'appareil circulatoire qui peuvent aussi bien être primaires que secondaires. Mais avant tout la *grande surexcitabilité*, *la frayeur* des animaux, la facile production de *tremblements* indiquent des troubles fonctionnels du système nerveux central, tels qu'on les observe *chez l'homme dans l'intoxication mercurielle chronique* et tels que KUSSMAUL les a décrits d'une façon classique. Et notez bien que c'est non seulement chez les ouvriers des mines de mercure, chez les ouvriers des fabriques de mercure, mais aussi chez tous ceux qui utilisent et travaillent le mercure dans un but industriel (miroitiers, étameurs, doreurs, bronzeurs, chapeliers) et enfin chez les malades qui ont subi des injections de sels solubles ou insolubles de mercure, que l'on peut voir survenir des *troubles psychiques passagers*, se caractérisant par de la crainte, de la timidité, de l'angoisse, de l'exaltation, des hallucinations ou, au contraire, par de la dépression, de l'indifférence, de la perte de mémoire et de jugement. En général la *sphère motrice* est beaucoup plus atteinte que la sphère sensible. On constate rarement des convulsions cloniques, ou des accès épileptiformes accompagnés de vertiges (*épilepsie mercurielle*). Mais on voit survenir fréquemment le *tremblement mercuriel*, qui ne se localise pas aux muscles des membres inférieurs, mais s'étend jusqu'aux muscles de la langue et de l'appareil vocal et provoque le bégaiement à côté du tremblement. Parmi les troubles de *la sensibilité* on observe assez fréquemment l'analgésie et l'hémianesthésie. Le tableau clinique de ces malades hémianesthésiques, peureux, timides, sujets au trouble rapide de l'équilibre psychique et au tremblement rappelle celui de l'hystérie (*hystérie mercurielle*). Dans d'autres cas les douleurs articulaires intenses (arthralgies), combinées à des troubles de la motilité, donnent l'impression du *tabes* ou du *pseudotabes périphé-*

rique (DÉJERINE). D'après les observations de LETULLE et les recherches de LEYDEN il s'agit ici d'une inflammation du neurilemme, d'une polynévrite, dans l'espèce d'une *polynévrite mercurielle*. Celle-ci, notamment dans l'intoxication mercurielle médicamenteuse, s'accompagne de nombreuses atrophies musculaires (SPILMANN et ETIENNE). On observa également dans les cellules ganglionnaires de l'écorce et dans les cellules de neuroglie d'importantes modifications dégénératives (DOTTO), dont l'intensité et l'extension ne dépendent pas exclusivement de l'intensité et de la durée de l'intoxication, mais aussi de la prédisposition individuelle. A part ces symptômes l'intoxication mercurielle chronique se révèle encore par une notable diminution de l'hémoglobine et du nombre des globules rouges du sang, phénomènes qui conduisent à *l'anémie et à la cachexie mercurielles*. Si les malades succombent à cette période de cachexie on trouve à l'autopsie *des processus de dégénérescence graisseuse* dans les muscles, le coeur, le foie. Ceux-ci font en général défaut dans l'empoisonnement aigu.

On peut regarder comme une question presque inextricable celle de savoir si les *troubles particuliers de la nutrition*, qu'on observe dans l'empoisonnement mercuriel aigu et chronique, peuvent s'expliquer ou non par les altérations du côté du système digestif et des reins. Dans l'intoxication aiguë SCHROEDER ne trouva chez le lapin en inanition aucune modification du quotient respiratoire, mais bien un abaissement marqué du chiffre de l'azote urinaire, qu'il fallait attribuer à une diminution de l'échange albumineux. Mais de pareils animaux sont gravement malades et il ne faut donc pas trop s'étonner des résultats obtenus. Dans d'autres expériences, par ex. celles de BRUCK, on trouva, après injection hypodermique de une ou deux doses, modérées d'abord, puis d'autres doses toxiques, une augmentation de la quantité de l'ammoniaque urinaire proportionnellement à la quantité totale de N, une diminution de l'urée et une augmentation de l'acide glycérophosphorique relativement à l'acide phosphorique des phosphates, une diminution relative de l'acide sulfurique conjugué. Ces résultats peuvent évidemment trouver leur explication complète dans la diminution de l'alcalinité du sang, dans les altérations survenues du côté du canal alimentaire et peuvent donc passer pour des symptômes secondaires.

Pour ce qui regarde l'homme, les résultats obtenus relativement à l'influence de l'intoxication mercurielle (en général $HgCl_2$) sur les échanges organiques sont loin d'être concordants. GUTTENBERG et GUERBER, par exemple, pour ne parler que des auteurs les plus récents, trouvèrent une notable réduction de l'échange azoté, alors que CATTELINEAU constata une augmentation manifeste de l'élimination de l'urée aussi bien que de tous les autres principes

constituants de l'urine. On se rendra d'ailleurs aisément compte de la difficulté qu'il y a d'arriver à quelque conclusion valable relative aux échanges organiques, quand on songe que non seulement la porte d'entrée du mercure dans le sang, c'est-à-dire le tube digestif, mais aussi la porte de sortie par où s'éloigne l'albumine élaborée sous forme d'urée, les reins, subissent sous l'influence du mercure des modifications fonctionnelles et anatomiques importantes.

D'un autre côté l'apparition du sucre dans l'urine en cas d'empoisonnement mercuriel expérimental et clinique: le *diabète mercuriel* ou la *glycosurie mercurielle*, paraît constituer de tout point un trouble particulier des échanges organiques, surtout, depuis que Koch a demontré dans ces cas la diminution du glycogène hépatique. Cependant il faut tenir compte de l'opinion de Graf, qui range ce diabète à côté *du diabète rénal*, que provoquent les diurétiques, le sulfonate de caféine, l'injection intraveineuse de grandes quantités de solution isotonique de sel marin. Et, en effet, les sels de mercure ont une action diurétique, comme il ressort de l'observation du cas, relaté plus haut (III, p. 103), de suicide par le sublimé où la quantité de sucre augmenta proportionnellement à l'abaissement du poids spécifique de l'urine.

Les doses dysbiotiques et antibiotiques, qui entraînent l'empoisonnement mercuriel aigu et chronique, n'ont rien à voir avec la pharmacothérapie. La question intéressante pour le thérapeute est donc avant tout celle-ci: existe-t-il *des solutions eubiotiques de mercure*, en d'autres termes, *l'usage de doses minimes de mercure* peut-il exercer une influence favorable sur l'organisme de l'animal et de l'homme? Il faut rappeler ici en tout premier lieu les observations de Liégeois, Bennett, Keyes, qui constatèrent, chez les animaux et chez l'homme, *sous l'influence de fort minimes proportions de sublimé une augmentation du poids du corps*, *du nombre des érythrocytes et de l'hémoglobine du sang*. Schlesinger arriva aux mêmes résultats. Il vit chez de grands chiens, sous l'influence d'une dose journalière de 1 milligr. de chlorure double de mercure et de sodium, prise à l'intérieur et continuée durant des mois, le poids s'élever progressivement de 21 et 14 à 28 et 16 kilos, le nombre de globules par mill. cube de 9 à 12 millions et de 9,7 à 11,6 millions. Aussi n'hésite-t-il pas un instant à reconnaître l'exactitude des résultats obtenus par Keyes. Mais il n'en refuse pas moins de souscrire à la conclusion que *de très faibles doses de mercure possèdent des propriétés toniques*, vu que durant toute la durée de l'expérience ni la température des animaux, ni l'élimination d'urée, ni la fréquence du pouls ne subirent la moindre modification. Cette objection ne me semble devoir posséder aucun poids aussi longtemps que la conception des „toniques" sera une conception vague

et interprétée par les différents auteurs d'une façon diverse. Le fait expérimental n'en reste pas moins établi. Il trouve même de l'appui dans les expériences de CAVAZZANI, qui vit, sous l'influence du sublimé augmenter notablement la résistance des globules rouges contre les solutions concentrées (2 à 7°/₀) de sel marin, et il est aussi en parfaite harmonie avec l'observation clinique. Celle-ci, en effet, nous apprend que les syphilitiques sous l'influence de doses thérapeutiques de mercure augmentent de poids et que leur sang devient plus riche en globules rouges (LEVI); que les sels de mercure font l'office d'hématiques dans le traitement des anémies ordinaires (CASTELLINO, RAMIERI). Aussi, d'après SEMMOLA, le meilleur criterium de l'effet thérapeutique du mercure est l'augmentation de l'hémoglobine et du nombre des globules rouges dans le sang du syphilitique.

Pour autant que j'aie consulté la littérature, nous ne connaissons pas jusqu'ici de recherches expérimentales relatives à l'influence de très faibles doses de mercure sur la croissance de l'os chez les animaux nouveau-nés. Il est vrai que HEILBORN a démontré péremptoirement que l'injection sous-cutanée de mercure détermine une hyperémie marquée de la moelle des os et il a décelé nettement le mercure dans cette moelle hyperémiée. Il semblerait donc, conformément à ce que nous savons par rapport à l'arsenic et au phosphore et à l'importance de la moelle osseuse pour la formation des globules rouges du sang, que chez les jeunes animaux la croissance de l'os est favorisée par les très faibles doses de mercure, mais, pour être prudents, il nous faut attendre de conclure que nous possédions des preuves réelles. *L'effet avantageux des très faibles doses de mercure sur le sang et le poids corporel* n'en est pas moins un fait incontestable, dont se contentera le thérapeute rationnel.

En effet ce fait explique mieux les *nombreux effets thérapeutiques des sels de mercure* que les hypothèses de VOIT et d'autres, qui admettent la fixation de protéines hypothétiques (toxine syphilitique, etc.) par les sels de mercure. A ce sujet il nous faut constamment nous rappeler que les sels d'hydrargyre appartiennent à nos médicaments *adéniques sécrétoires les plus énergiques.*

Dans notre prochaine séance nous aborderons les sels de mercure en particulier et à ce propos nous fixerons votre attention sur trois produits principaux, qu'on peut regarder comme les types des sels de mercure usités en thérapeutique: 1) le sublimé, $HgCl_2$, type des sels mercuriques facilement solubles dans l'eau, 2) le calomel, Hg_2Cl_2, type des produits mercureux insolubles, 3) l'onguent mercuriel, type du mercure lui-même à l'état d'extrême division.

SOIXANTE ET UNIÈME CONFÉRENCE.

Altérants. Sublimé et sels mercuriques.

I. *Bichlorure de mercure.* Sublimé comme antiseptique, comme irritant local, comme antisyphilitique. Usage interne. Administration hypodermique et intraveineuse. Sublimé dans les anémies. Préparations galéniques de sublimé: eau phagédénique. Autres composés mercuriels. Biiodure de mercure, cyanure de mercure. Hyposulfite double de mercure et de potassium. Préparations mercurielles destinées à l'emploi sous-cutané: solution albumineuse de mercure, peptonate de mercure, sérum mercuriel. Combinaisons du mercure avec le glycocolle, la formamide, la succinimide, l'alanine, l'asparagine. Oxyde de mercure rouge et jaune. Chlorure double de mercure et d'ammonium. Mercure précipité blanc.

I. *Bichlorure de mercure*, *mercure sublimé corrosif*, *sublimé.* Le bichlorure de mercure (hydrargyrum bichloratum des Allemands, hydrargyri chloridum corrosivum des Anglais, sublimé corrosif des Français), poudre nettement cristalline, fusible par la chaleur et capable de se sublimer en totalité passe avant tout de nos jours comme *le roi des antiseptiques* (I, 307, 308). Il ne me faudra guère ajouter de nouveaux détails à ce que vous avez antérieurement déjà appris à ce sujet. On attache de plus en plus d'importance, au point de vue l'énergie antiseptique, à la réaction acide de la solution aqueuse de sublimé; elle est en effet une preuve palpable de l'état de dissociation où se trouve le sublimé dans cette solution. Or Paul et Krönig ont démontré par une série de belles expériences que le pouvoir désinfectant des sels halogènes de mercure (y compris le sulfocyanure et le cyanure, etc.) monte et s'abaisse avec le degré de leur dissociation et ne représente donc que la puissance des ions. Ils démontrèrent en outre que les faits bien connus et vérifiés par eux expérimentalement, à savoir que l'effet antiseptique d'une solution de sublimé baisse par l'addition de NaCl et monte, au contraire, par addition d'une certaine proportion d'alcool dilué (Liqueur de van Swieten), sont en parfaite harmonie avec la théorie de la dissociation et, ajoutons le, avec

l'hypothèse d'après laquelle le pouvoir antiseptique croît en proportion de l'intensité avec laquelle la solution précipite l'albumine. On n'a pas non plus cessé de prémunir le praticien contre l'action toxique du sublimé, fût-il même seulement utilisé comme antiseptique externe et à des doses très réduites. On signale, entre autres, le cas d'une femme qui après avoir trempé son doigt durant quelques minutes dans une solution de sublimé à $^1/_2\,^0/_{00}$, vit survenir le lendemain une forte sialorrhée et de l'albuminurie (CRAMER).

Plus donc le sublimé affermit sa réputation d'antiseptique, tant parmi les médecins que parmi les profanes — et ce fait ressort clairement de l'enthousiasme avec lequel VOSKRESSÉNESKY le recommande contre l'érysipèle en solution alcoolique 0,5 à $1^0/_0$, de même que BRIZ contre la même affection sous forme de compresses, de son emploi contre l'anthrax en dehors de toute incision (SCHALENKAMP), contre l'angine diphtérique (GOUBEAU et HULOT) —; plus se multiplient les expériences qui prouvent que le sublimé est le moyen hors pair capable de tuer les bactéries et leurs spores (BORKHOFF), plus aussi on se sent porté à partager l'avis de LEWIN qu'il ne faut employer plus longtemps un corps aussi dangereux que le sublimé comme topique chirurgical ou comme agent d'irrigation des cavités corporelles, mais qu'il faut le réserver exclusivement pour la désinfection des objets que le chirurgien est obligé de mettre en contact avec ses patients. Mais ne sacrifie-t-on pas de cette façon l'avantage en levant l'inconvénient? Et n'est-il pas plus logique d'utiliser à la place de ces solutions manifestement toxiques à 1 pour 1000 jusqu'à 1 pour 5000 des solutions de 1 pour 10000 et même de 1 pour 20000? Au demeurant, si vous vous remémorez ce que nous avons dit en traitant des parasiticides et si vous passez en revue tout ce que vous savez par rapport aux effets toxiques des combinaisons solubles de mercure, vous comprendrez que je n'ai pas à vous parler plus longuement du sublimé comme antiseptique. Je finis donc en vous faisant remarquer que la recommandation de DARIER, d'injecter dans le tissu sous-conjonctival 1—5 gouttes d'une solution de sublimé en cas d'infections traumatiques et opératoires de l'oeil, n'a probablement rien à voir avec le pouvoir antiseptique de ce corps (SCHMIDT-RIMPLER, STUELP).

En second lieu, grâce à son pouvoir coagulant de l'albumine et à l'action des ions que renferme sa solution, le sublimé est le roi de tous *les moyens irritants locaux*. Il provoque de la vésication tout comme la cantharide (sans douleur en solution à 1: 100, appliqué durant quelques heures au même endroit). Le sublimé est un *astringent* énergique (en solution glycérinique 1 sur 50 par

ex. dans le traitement des processus ulcéreux); il n'est pas moins bon *caustique* (1: 20 à 1: 10), pratiquement très utilisable sous forme de collodion, le collodion au sublimé (1 partie sublimé, 20 parties collodion, 1 partie huile de lin).

Toutefois on ne l'utilise, règle générale, dans la pratique comme *remède externe*, par ex. comme *irritant*, *astringent*, *caustique*, que quand il s'agit du traitement *d'affections syphilitiques externes* (inflammations, ulcérations, tumeurs).

Nous sommes ainsi naturellement amené à parler de *l'importance thérapeutique du sublimé dans le traitement de la syphilis.* Le schéma, que j'ai donné de l'action physiologique du mercure en général, est emprunté principalement à celui de l'action physiologique du sublimé et l'on peut ici faire valoir encore une fois le précepte „non bis in idem".

C'est à VAN SWIETEN — je puis dire notre VAN SWIETEN — que revient l'honneur d'avoir mis en relief la valeur du sublimé comme remède antisyphilitique. Ce que son illustre maître BOERHAAVE avait commencé avec hésitation, VAN SWIETEN le compléta en s'appuyant sur la logique du raisonnement et sur une série d'observations cliniques. Il mit en lumière les avantages du sublimé sur l'onguent mercuriel et lui assura une place en syphilithérapie, place qu'il a gardée jusqu'à ce jour, à savoir celle d'un remède antisyphilitique parfaitement actif, tant contre les accidents primaires que secondaires, et fort peu dangereux, quand il est administré comme il faut.

L'administration comme il faut, voilà le hic! VAN SWIETEN administrait le *sublimé à l'intérieur;* il le faisait prendre sous forme de liqueur, composée d'un demi grain de sublimé pour une once de genièvre (eau de vie de grain), dont il permettait aux adultes de prendre 2 fois par jour une cuiller à café, diluée avec de la décoction mucilagineuse ou du lait. Ceci revient à une solution d'environ 32 milligr. sur 50 gr. ou de 1 sur 1250 gr., dont le malade prenait 12 mgr. à la fois. Au commencement de ce siècle la liqueur VAN SWIETEN était encore officinale dans presque toutes les Pharmacopées. Elle ne figure plus aujourd'hui que dans les Pharmacopées française et italienne sous forme de solution 1:1000. Mais depuis lors la forme *pilulaire*, comme mode d'administration du *sublimé à l'intérieur*, a gagné tous les jours un plus grand nombre d'adhérents, surtout parce que ce mode permet encore un dosage plus exact. Comme le sublimé se réduit très aisément, lorsqu'on le met en contact avec des substances végétales, on le prescrit de préférence mélangé à du bol blanc (silicate d'alumine) par ex. dans les proportions indiquées par SIEGMUND (500 mgr. de sublimé pour

20 gr. de bol blanc, à diviser en 200 pilules), de telle sorte que chaque pilule renferme $2^1/_2$ milligr. La dose du début sera de deux pilules deux fois par jour, c'est-à-dire de 2 fois 5 mgr. Dans son tableau des doses maximales notre Pharmacopée permet 20 mgr. par prise et 100 milligr. par 24 heures. Ce sont là en effet des doses maximales, dont on n'a nullement besoin, si l'on prend la précaution d'élever lentement la dose jusqu'à 10 mgr.

L'administration interne présente à tout point le moins de danger. Si on l'applique „lege artis", le foie fait office de barrière et empêche que de fortes proportions de mercure passent brusquement dans le courant circulatoire. D'ailleurs, dès qu'on a dépassé la dose qui convient à l'individu, on en est aussitôt averti par des troubles digestifs, par des phénomènes de gastrite, et, quelque peu accentuée que soit celle-ci, elle n'en avertit pas moins le médecin et le malade qu'il y a lieu d'user de prudence. Enfin, si l'usage médicamenteux entraînait d'une façon inattendue de véritables phénomènes d'intoxication, l'on peut recourir sur le champ au lavage de l'estomac pour éloigner le sublimé, et à l'administration d'albumine d'oeuf liquide pour précipiter le restant sous forme d'albuminate de mercure.

Et cependant la longue durée de la cure interne par le sublimé dans les cas de syphilis constitutionelle ainsi que le fait qu'elle n'empêche pas les récidives ont sans cesse poussé les auteurs à rechercher d'autres modes d'administration du sublimé dans le traitement de la syphilis. On connaît depuis longtemps à ce propos les *bains de sublimé*, qui au Congrès international de Moscou (1897) furent remis en honneur par le prof. FILATOW, mais qui, malgré la recommandation du grand TROUSSEAU, qui les utilisa contre tous les exanthèmes, même non syphilitiques, sont aujourd'hui à bon droit tombés en désuétude (CHANFLEURY VAN YSSELSTEEN). A côté de ces bains démodés on rencontre, comme forme d'application externe en usage dans notre fin de siècle, *les injections intraveineuses et sous-cutanées de sublimé.* Toutes deux méritent notre attention.

Et d'abord l'injection sous-cutanée. Elle fut utilisée d'abord par CHR. HUNTER, qui ne se donna pas mal de peine pour rendre populaires les injections hypodermiques inventées par A. WOOD; mais elle fut érigée en système par G. LEWIN. On peut considérer comme un fait établi que par son emploi méthodique et systématique on peut guérir la syphilis; mais il n'est pas prouvé qu'elle garantisse plus que les autres méthodes contre les recidives. On rencontre encore toujours des autorités médicales qui, à l'exemple de CHANFLEURY VAN YSSELSTEEN, donnent, dans la cure syphilitique, la préférence au mode d'administration interne (GAUCHER).

Je ne saurais toutefois critiquer LEWIN quand il intitule le mode d'administration hypodermique une excellente acquisition de la thérapeutique antisyphilitique. En effet, là où l'usage interne et les frictions ne sont pas tolérés ou sont contre-indiqués, nous avons toujours la ressource de l'injection sous-cutanée. Mais, à mon avis l'injection hypodermique des sels mercuriels comme méthode de traitement de la syphilis doit être rangée parmi les „ultima refugia". *Il est à peine possible d'enrayer la douleur immédiate provoquée par l'injection* (on choisit comme siège privilégié les régions dorsales et lombaires et l'on fait l'injection à l'intérieur du muscle). On observe souvent de l'inflammation, des abcès, de la nécrose. A ce propos rien n'est caractéristique comme l'observation de REICHENBACH. A la clinique de ce dernier, malgré toutes les précautions dont on entourait l'injection, malgré l'asepsie la plus parfaite de la seringue, il se produisit si régulièrement à l'endroit d'injection des phénomènes d'irritation et d'inflammation, que les malades refusèrent de recourir plus longtemps à ce mode de traitement et abandonnèrent tout simplement la clinique. Cependant ce n'est pas seulement au point de vue des symptômes locaux, mais surtout au point de vue des effets généraux que l'injection sous-cutanée de mercure en général et de sublimé en particulier ne peuvent convenir que là où d'autres méthodes sont restées inefficaces. Et, en effet, l'injection hypodermique détermine plus que tout autre mode d'administration des élévations de température et possède une toxicité beaucoup plus grande. D'ailleurs les avantages d'un dosage exact, qu'on a voulu faire voloir en faveur de l'injection sous-cutanée comme méthode générale de traitement, sont tout à fait illusoires. On sait la dose introduite sous la peau, mais on est loin de connaître la dose de mercure qui passe d'emblée dans le sang; car il persiste toujours une partie — quelque faible qu'elle soit — de la dose au point d'injection sous forme d'un précipité d'albuminate de mercure, qui ne s'absorbe que plus tard. Les avantages qui consistent à ne pas devoir ennuyer journellement le malade par un breuvage ou une friction sont compensés amplement par les *plus grandes chances d'empoisonnement*, qu' entraîne l'injection, faite tous les deux ou trois jours, de doses fortes. D'ailleurs l'expérience a hélas! démontré qu'on a quelquefois osé pousser sous la peau des doses que le promoteur lui-même de la méthode des injections sous-cutanées de sublimé signale comme des erreurs thérapeutiques. Que dire, par exemple, du cas publié par ALLGEYER et SPRECHER — et n'oublions pas que les médecins ne se sentent nullement portés à donner de la publicité à de pareils cas —, où le malade, aussitôt après l'injection sous-cutanée de 50 milligr. de sublimé, était pris d'une fièvre intense avec des

phénomènes de néphrite, des diarrhées, de la stomatite ulcéreuse et un érythème scarlatiniforme. Il resta ainsi gravement malade durant un jour et ce ne fut guère que le 9me jour qu'on vit survenir une amélioration sérieuse. Faut-il répéter devant vous, Messieurs, que le non nocere doit rester l'α et l'ω de notre intervention médicale, surtout dans le traitement de la syphilis, où ce n'est pas le *cito* mais bien le *tuto* qui se trouve au premier plan! Or *l'injection sous-cutanée de sublimé* ne repond à ce dernier desideratum que quand on injecte journellement de *très faibles doses*, qui *ne provoquent aucune irritation locale*, et en respectant ce desideratum on perd d'une façon absolue les avantages qu'on fait valoir en faveur du système ou de la méthode d'injection hypodermique.

Lewin fixe comme *dose maximale* 6 milligr. de sublimé. Cette dose me semble encore relativement forte et si dans ma pratique *je me voyais forcé* de recourir aux injections hypodermiques comme dernière planche de salut, je préférerais au sublimé *le chlorure double de sodium et de mercure*, recommandé par Stein et Muller comme une substance beaucoup moins irritante (chlorure mercurique 200 mgr., chlorure de sodium 2 gr., eau distill. 50 gr.).

Plus hardie encore que l'injection hypodermique de sublimé est *l'injection intraveineuse*, introduite dans la pratique par Baccelli. A première vue cette méthode semble témoigner même d'une témérité excessive. Baccelli injecte, dans les cas de syphilis invétérée, directement à l'intérieur de la veine 1—5 c.c. d'une solution composée comme suit: sublimé 1, NaCl 3, eau distillée 1000, c.-à-d. 1 à 5 milligr. de sublimé. Cette injection est faite tantôt une seule fois, tantôt répétée plusieurs fois. L'exemple de Baccelli trouva des imitateurs. La littérature italienne surtout est riche en communications de succès obtenus par ce mode thérapeutique nouveau (Bruno, Lane, Angelucci etc.). L'injection intraveineuse a sur l'injection hypodermique l'avantage que la dose totale passe d'emblée dans le sang et que l'élimination s'opère aussitôt par toutes les voies en proportion directe de la dose injectée. En appliquant l'injection sous-cutanée, au contraire, nous restons dans le doute, non seulement au sujet du temps nécessaire à l'absorption de la dose introduite, mais même au sujet de la dose absorbée. On ne peut évaluer la quantité de mercure qui, à un moment donné, circule dans le sang, et comme nous ignorons absolument quand le mercure en circulation atteint son summum, nous ne savons rien prédire relativement à l'époque à laquelle l'élimination atteindra son apogée. *Dans l'injection intraveineuse, au contraire, l'acmé de l'élimination correspond à peu près au moment même de l'injection.* De plus l'inflammation locale semble faire défaut; le mercure se distribue d'emblée sur toute la masse sanguine. Il en résulte que

l'injection intraveineuse, qui comporte toujours de plus faibles doses que l'injection hypodermique, n'est pas en réalité, au point de vue pharmacotoxique, aussi téméraire qu'elle ne paraisse au premier abord. Mais elle l'est certes à un autre point de vue. *On ne peut en effet dans ce cas exclure l'effet local sur les parois de la veine* et la thrombose dans la veine même qui sert d'endroit d'injection paraît ne pas pouvoir être prévenue (DINKLER). On ouvre donc une source d'embolies (FRÄNKEL) et, à mon avis, les paroles de KAPOSI: „Il ne faut jamais, en vue d'une méthode nouvelle, „faire subir à vos malades un traitement, dont les résultats ne „diffèrent guère d'autres résultats de traitement, et dont on ne sau„rait prédire les dangers" (Man soll nicht, um einer Methode willen, deren Erfolge sich nicht von den Erfolgen anderer Behandlungsweisen unterscheiden, einen Menschen einer Kur unterwerfen deren Gefahr wir nie voraus berechnen können), expriment l'idée de tout médecin prudent.

Je ne vous ai parlé jusqu'ici que de l'administration du sublimé comme antisyphilitique en vue de son action éloignée, mais on l'a usité également *comme antiseptique dans ce même but d'action générale*, et cela par la voie interne, sous-cutanée et intraveineuse. LORANCHOT en vante l'usage interne dans la fièvre typhoïde; CELLI l'injecta hypodermiquement dans le tétanos; SINGER l'essaya en injection intraveineuse contre le rhumatisme articulaire aigu. Je souhaite de tout coeur qu'ils ne trouvent pas d'imitateurs. Il s'agit là, en effet, de véritables témérités thérapeutiques. Moins téméraire est l'usage thérapeutique *de très faibles doses de sublimé contre l'anémie*, surtout lorsque l'on suit la méthode de KEYE et que pendant longtemps on donne journellement à *l'intérieur* 1—2 mgr. (en 2—3 prises) de sublimé et qu'on ne recourt pas, à l'exemple de CASTELLINO et RAMIERI, à l'injection sous-cutanée. Il n'en est pas moins rationnel d'user dans les anémies ordinaires des martiaux et des remèdes communs et de n'employer le sublimé que dans la chloro-anémie des syphilitiques.

Outre la *gaze au sublimé*, les *ouates au sublimé*, on compte parmi les préparations de sublimé officinales l'*eau phagédénique*, composée d'une partie de chlorure mercurique pour 250 parties d'hydroxyde de calcium; elle représente de l'hydroxyde de mercure précipité; elle était autrefois beaucoup employée dans le traitement externe des syphilides. Quoiqu'on puisse la regarder comme un excellent protectif et qu'elle amène une absorption lente mais sûre de mercure, son usage est dans ces dernières années tombé totalement en désuétude.

Le sublimé est le prototype des sels mercuriques solubles dans l'eau. Il me semble donc rationnel de joindre à son étude un

court aperçu *sur les sels mercuriques en général* et sur ceux avant tout dont l'action ressemble à celle du sublimé ou qu'on emploie comme succédanés de ce dernier.

Parmi les combinaisons administrées *à l'intérieur* il faut signaler en premier lieu un produit qui est inscrit dans notre Pharmacopée, l'iodure mercurique ou biiodure de mercure, IODETUM HYDRARGYRICUM. Insoluble dans l'eau, ce corps, mis en contact avec une solution physiologique de sel marin à la température du corps, semble céder à celle-ci une faible proportion d'un sel mercuriel soluble, en même temps qu'il se forme un iodure alcalin. Il possède donc à la fois l'action des iodures alcalins et d'un sel mercurique et est connu comme un des produits mercuriels et un des *antisyphilitiques les plus énergiques.* Son action locale et générale surpasserait pour ainsi dire celle du sublimé. C'est pourquoi la dose maximale prescrite en usage interne est inférieure à celle du sublimé. Notre Pharmacopée indique 15 mgr. par dose unique et 50 mgr. par jour, c'est-à-dire qu'on ne peut prescrire guère plus que 4 à 5 mgr. 2 à 3 fois par jour. Ce biiodure si toxique s'incorpore (ou se dissout) facilement dans les onguents et les graisses, fait démontré en 1885 par MÉHU.

Le *cyanure de mercure*, soluble dans l'eau et employé également depuis longtemps, appartient pareillement aux poisons énergiques. Le cyanure, au point de vue de son effet antiseptique local, tient probablement le record entre tous les sels solubles de mercure. Bien qu'on vante son emploi interne et externe dans l'angine diphtérique (FORDYCE, ERICHSEN); bien que GALEZOWSKY, FROMGET et LAFFAY le vantent à qui mieux comme remède externe en oculistique, ce médicament ne peut s'employer qu'à des doses qui restent encore au dessous de celles fixées pour l'iodure mercurique.

On peut opposer à ces combinaisons mercurielles douées d'une action locale énergique un produit déjà longtemps connu, l'*hyposulfite de mercure et de potassium* (hyposulfis kalico-hydrargyricus), l'hydrargyrum kalicum hyposulfurosum ou hydrargyrum sulfurosum c. kalio subsulfuroso des Allemands, dont DRESER a étudié l'action physico-chimique et physiologique. Ce corps ne possède presque pas d'action locale, ne précipite pas l'albumine, ne parvient pas même en solution $0{,}1\,^{0}/_{0}$ à empêcher la fermentation et s'écarte au point de vue physico-chimique des composés ordinaires de mercure en ce sens que dans la dissociation électrolytique le mercure se rend du côté de l'anode, ne développe pas d'effet d'ions et se comporte comme un acide. Quand il est dissous, il se décompose rapidement, et alors le mercure reprend son action ordinaire. Ce corps se prête donc parfaitement à l'usage interne et il a été recommandé dans

cette voie par DRESER. Malgré cela, pour autant que je sache, il n'a pas jusqu'ici acquis droit de cité dans la pratique.

Mais nous possédons de nos jours une vraie pléthore de *combinaisons solubles de mercure, qui, pour l'usage hypodermique*, doivent selon quelques-uns, peuvent selon d'autres, remplacer le sublimé. Ce sont des combinaisons solubles qui possèdent l'action générale du sublimé sans en montrer l'effet irritant local.

On a considéré durant tout un temps comme préparations mercurielles dépourvues de toute action locale l'*albuminate* et *le peptonate de mercure* (que notre Pharmacopée, s'ils étaient officinaux, appellerait solutio hydrargyrico-albuminata et solutio hydrargyrico-peptonata). On les préparait en précipitant le sublimé avec de l'albumine d'oeuf ou avec de la peptone et en dissolvant le précipité obtenu dans un excès de NaCl, de telle sorte que 1 c.c. de la solution renferme 10 mgr. de mercure (STAUB, BAMBERGER). On dissolvait aussi le peptonate de mercure précipité soit dans un excès de chlorure d'ammonium soit dans un mélange à parties égales de chlorure ammonique et de NaCl (MARTINEAU, DUJARDIN-BEAUMETZ). On dispose actuellement en outre d'une solution d'albuminate de mercure préparée comme ci-dessus au moyen de *sérum sanguin* (MERCK). On a même proposé de se servir, en cas de syphilis, pour l'injection sous-cutanée du *sérum naturel mercurialisé de cheval*. A cet effet on injecte à ce dernier journellement durant $2^1/_2$ mois par la voie sous-cutanée du calomel, du salicylate de mercure, du phénolate de mercure (TARNOWSKI et JAKOWLEW). Cette dernière méthode ne peut pas se vanter d'un grand succès. Ceux qui ont pu se résoudre à l'essayer doivent s'être laissé séduire par les triomphes de la nouvelle sérothérapie. Comment auraient ils pu autrement s'imaginer que l'homme pourrait récolter des avantages de l'emploi du sérum sanguin d'un cheval réellement intoxiqué. Comment auraient ils pu oublier que le mercure, quelque prolongé que soit son séjour dans l'organisme, ne s'en rencontre pas moins qu'à l'état de petites traces dans le sang. Mais on ne peut manquer d'arriver à des idées paradoxales quand on donne libre cours à son imagination et qu'on abandonne délibérément les bases fixes de nos connaissances médicales, qu'on ne trouve que dans la science physiologique.

L'albuminate et le peptonate de mercure ne sont cependant pas les seules combinaisons mercurielles solubles qu'on a proposées comme succédanés du sublimé pour l'usage hypodermique du mercure. Il y a lieu de citer ici le *glycocolle mercurique*, l'*alanine mercurique*, employés par WOLFF sur la foi des expériences physiologiques de VON MERING; le *formamide mercurique* recommandé par LIEBREICH, le *succinimide mercurique*, toutes combinaisons mer-

curielles solubles dans l'eau, qui n'ont guère d'effet irritant local et qui sont préparées en général de telle façon que 1 c.c. de la solution correspond à 10 mgr. d'oxyde de mercure.

On a renoncé bien vite à l'*asparagine mercurique* tout comme à l'*alanine mercurique*, malgré leur solubilité dans l'eau, parce que leurs solutions se décomposent rapidement. Nous reviendrons plus tard, à propos du calomel, sur l'injection hypodermique de sels mercuriels insolubles, mais je ne puis laisser de vous apprendre ici qu'au Congrès de Moscou (1897) LUCASSIEWICZ donnait sans réserve la préférence parmi *tous les composés organiques et inorganiques de mercure solubles* au sublimé comme médicament hypodermique. Les sels inorganiques solubles, qu'il voulait désigner à ce propos, étaient le *cyanure de mercure*, déjà mentionné plus haut, que CULLINGWORTH en 1874 vanta pour l'usage sous-cutané, et l'*iodure mercurique*, recommandé pour le même emploi par AIMÉE MARTIN en 1868, mais peu ou pas employé depuis par d'autres praticiens.

Je dois vous parler ici d'un corps, inscrit dans notre Pharmacopée, qui comme le sublimé appartient aux combinaisons mercuriques, l'OXYDE DE MERCURE, OXYDUM HYDRARGYRICUM, dont on possède deux variétés: la rouge: *oxydum hydrargyricum rubrum* oxyde rouge de mercure (mercurius praecipitatus ruber) et la jaune, *oxydum hydrargyricum flavum*, oxyde jaune de mercure. Le Prof. VAN HAREN NOMAN, à l'exemple de WATRAZEWSKI, a recommandé l'oxyde jaune de mercure (suspendu dans l'huile stérilisée 1 : 60, 1 : 40, 1 : 20, 1 : 10) pour l'usage hypodermique. Mais il s'agit ici d'un sel insoluble de mercure, usité à la place du calomel, qui n'est rien moins que dépourvu de nocivité. Les oxydes de mercure servent surtout à la préparation des onguents, qu'on employait beaucoup autrefois: † *l'onguent d'oxyde mercuriel*, *unguentum oxydi hydrargyrici* ou unguentum mercurii praecipitati rubri, unguentum ophthalmicum rubrum et *l'onguent d'oxyde jaune de mercure, unguentum oxydi hydragyrici flavi.* Le premier onguent est connu chez le peuple comme *onguent à coquille* et se compose de 5 parties d'oxyde rouge de mercure et 95 parties d'axonge. La composition du second onguent correspond à celle du premier. On a beaucoup employé jadis l'onguent rouge contre les inflammations chroniques, surtout contre l'inflammation chronique des paupières (Unguentum ophthalmicum, RICHTER), pommade du régent. Ces onguents ne s'emploient plus guère aujourd'hui.

Dans l'édition antérieure de notre Pharmacopée le *précipité blanc*, si connu en médecine et en pharmacie, portait le nom de *Chloretum hydrargyricum et amididum hydrargyricum.* On le préparait alors en précipitant une solution de sublimé et de chlorure d'am-

monium au moyen du carbonate sodique. On le prépare actuellement en ajoutant à une solution de sublimé de l'ammoniaque en quantité telle que le liquide soit faiblement alcalin. La combinaison double insoluble dans l'eau qu'on obtient ainsi et qui est le *chlorure double de mercure et d'ammonium*, † *Chloretum hydrargyrico-ammonicum*, constitue notre précipité blanc moderne. Les Français l'appellent oxychlorure ammoniacal de mercure ou sel d'Alembroth soluble (Le sel d'Alembroth, sal sapientiae, Sal vitae des alchimistes, était à l'origine le résidu obtenu par sublimation d'un mélange à parties égales de sublimé et de chlorure ammonique), tandis qu'ils réservent le nom de précipité blanc au calomel préparé par la voie humide. Notre précipité *blanc*, qui autrefois était usité à l'intérieur et à l'extérieur, ne s'emploie plus guère aujourd'hui que comme remède externe sous forme *d'onguent de précipité blanc* †, unguentum chloreti hydrargyrico-ammonici, unguentum mercurii praecipitati albi (1 : 9 axonge). Et, à mon avis, ce corps, tout comme le sel d'Alembroth, a chaque jour plus de chances de tomber dans l'oubli.

SOIXANTE-DEUXIÈME CONFÉRENCE.

Altérants. Calomel et sels mercureux. Onguent mercuriel, etc.

II. *Chlorure mercureux. Chloretum hydrargyrosum.* Calomel. Solution de calomel dans les liquides acides et alcalins. Décomposition du calomel dans $HgCl_2$ et Hg. *Usage thérapeutique du calomel. a)* calomel comme purgatif. Modification des fèces sous l'influence du calomel. Explication de ce fait. Action antiseptique et cholagogue du calomel. Effet éloigné du calomel administré comme purgatif. Calomel associé au jalap, à l'extrait éthéré de fougère mâle. Calomel comme anthelmintique. *b)* Calomel comme diurétique. Explication de l'action diurétique. Dangers du calomel usité comme diurétique. Indications thérapeutiques. *c)* Calomel comme antisyphilitique: injections sous-cutanées de calomel et dangers mortels qu'elles peuvent entraîner. Calomel employé à l'extérieur. Danger de l'emploi externe simultané du calomel et des iodures. *Autres* sels mercureux: iodure mercureux. Salicylate de mercure. Tannate d'oxydule de mercure. Sels insolubles recommandés pour l'injection hypodermique: naphtol-thymolate, thymol-acétate de mercure. Mercure soluble de HAHNEMANN. Flanelles au mercure. Cinabre. Ethiops minéral.

III. *Onguent mercuriel. Ungt. hydrargyricum.* Mode de préparation de l'onguent mercuriel. Absorption du mercure renfermé dans l'onguent. Empoisonnements par l'onguent mercuriel. *Emploi thérapeutique de l'onguent mercuriel* dans la syphilis, les inflammations chroniques et subaiguës, etc. Succédanés de l'onguent mercuriel. Injection sous-cutanée d'huile grise (oleum cinereum). Emplâtre de mercure. Extinctions de mercure. Blue pills. Mercure vif. Fumigations mercurielles.

II. CHLORURE MERCUREUX. CHLORETUM HYDRARGYROSUM. *Mercure doux. Calomel.* La formule rationelle de la poudre blanc-jaunâtre, lourde, obtenue par sublimation du mercure associé au sublimé, suivie de l'évaporation et rectification du sel sublimé, s'écrit, comme V. MEYER l'a démontré, non pas HgCl, mais Hg_2Cl_2. Je ne puis vous dire si le nom de *calomel* (καλός = beau, μέλᾶς = noir), qui est employé de préférence par les médecins, est dû à sa propriété de noircir en présence des alcalis, ou bien à la reconnaissance de THÉODORE DE MAYERNE, voulant attacher au nouveau produit le nom du nègre qui lui servit de garçon de laboratoire lors de sa

préparation. Par contre le nom de *hydrargyrum chloratum mite* (doux) ou mercurius dulcis est très rationnel. Ce nom caractérise aussitôt son action irritante locale beaucoup plus faible que celle du sublimé. Le calomel a joué un très grand rôle en thérapeutique et tout le bien ainsi que tout le mal, dont on a chargé les combinaisons mercurielles en général, peuvent s'appliquer de tous points au calomel.

Le calomel est presque totalement insoluble dans l'eau. Malgré cela, il donne lieu à l'intérieur de l'organisme à la formation d'un sel mercuriel soluble. Ce fait se réalise non seulement dans l'estomac, en présence de l'acide chlorhydrique qui en change une faible partie en sublimé, mais également dans un estomac lavé en l'absence de tout acide chlorhydrique (BOUDEWIJNSE). Mais l'estomac n'a pas seul ce privilège. La transformation s'opère encore quand, sans passer par l'estomac, le calomel est introduit directement dans l'intestin; quand suspendu dans l'eau ou dans l'huile on l'injecte sous la peau; quand mélangé à de la traumaticine on l'applique sur la peau (CAUCHARD); quand on l'injecte à l'état granuleux dans le péritoine où il provoque l'émigration des leucocytes, qui absorbent le calomel et le transportent jusqu'aux ganglions lymphatiques (PICCARDI). Etant admis que le calomel se transforme au moins en partie en sublimé en présence du suc gastrique chargé de HCl, on a le droit de s'étonner que ni par l'addition d'acides (OETTINGER, MONTALDI), ni par celle de sel marin (TALMON) l'intoxication par le calomel ne se transforme en intoxication par le sublimé. Mais le calomel se dissout également dans un milieu alcalin et en présence de toute espèce de sels. Il est probable, contrairement à l'avis de MIALHE et VOIT et conformément à l'opinion de BUCHHEIM, ZAWADSKY, RABUTEAU et surtout de SCHAER, que la solution de calomel s'accompagne d'une décomposition en mercure métallique et sublimé ($Hg_2\ Cl_2 = Hg + HgCl_2$) et que le calomel développe donc l'action combinée du mercure et du sublimé. Dans cette décomposition et solution les albumines et les ferments ne jouent comme tels aucun rôle ou du moins un rôle effacé (BUCHHEIM, TUSON); au contraire, les liquides alcalins: bile, suc pancréatique, suc intestinal et graisses, ont probablement une grande importance pour autant qu'ils amènent une transformation ultérieure du mercure. Ce qui précède ne me semble nullement fournir une réponse absolument satisfaisante à la question: Où et en quoi le calomel se transforme-t-il dans l'organisme animal? Nous devons ici encore une fois reconnaître notre impuissance d'interpréter suffisamment d'une façon scientifique le fait empirique et incontestable de la solubilité du calomel dans l'organisme animal.

Emploi thérapeutique. Si ARLOING a pu appeler le sublimé le roi des antiseptiques, le calomel a joué, dans plus d'une période de l'histoire de la médecine, le rôle de *roi des médicaments.* CHOMEL signala la calomelomanie et C. E. BOCK, qui vers la moitié de ce siècle chanta les trois rois contemporains de la pharmacothérapie en paraphrasant „Die Worte des Glaubens" („Les trois articles de foi") de SCHILLER, chante le calomel, l'opium et le tartre émétique, comme le beau trio de remèdes prescrits par OPPOLZER et SCHÖNLEIN, les grands héros de la médecine, en lesquels le praticien doit avoir foi sous peine de perdre sa force et son prestige. Il met le calomel en avant.

JOURDAIN, qui stigmatise l'exagération des Anglais qui regardent le calomel comme une panacée, reconnaît pourtant que cette substance constitue un *médicament irritant local*, un *antisyphilitique local et général*, et puis un *purgatif*, un *anthelmintique*, un *altérant* et un *résolutif*, un *diurétique*, un *diaphorétique*, un *cholagogue*, un *sialagogue*, un *antispasmodique.*

Permettez moi, Mrs., de vous décrire tour à tour le calomel comme purgatif, comme diurétique et comme antisyphilitique. Au cours de cet exposé les autres effets, dont JOURDAIN en a encore oublié un, l'effet *antiseptique*, trouveront leur place d'une façon toute naturelle.

CALOMEL COMME PURGATIF. Les paroles de BOCK: „Nichts laxirt leiser, gelinder" (Il n'y a pas de laxatif plus doux, plus agréable) expriment la vérité. Il n'existe pas de purgatif plus fidèle en même temps qu'agréable, et s'il ne s'agissait d'une combinaison mercurielle, on pourrait l'appeler le roi des purgatifs. Un gramme pris en 3 à 4 fois coup sur coup par un adulte provoquent déjà après 1—2 heures des selles semi-liquides, qui ne s'accompagnent d'aucune colique. *Les fèces éliminées après usage de calomel ont une couleur caractéristique. Elles sont vertes ou jaunes-verdâtres.* A l'examen chimique on y trouve, à côté de quelques résidus alimentaires, des proportions manifestes de biliverdine, et puis de la bilirubine non modifiée, de la leucine et de la tyrosine (COENEN), du glucose et du maltose, enfin les ferments du suc intestinal. On croirait avoir devant *soi le contenu inaltéré du duodénum.*

D'où provient cette action remarquable, qui ressemble si peu à celle des autres purgatifs, qu'on est enclin à admettre une action spécifique? Le calomel, tout d'abord, irrite la muqueuse de l'intestin grêle, probablement parce que des quantités minimales de sublimé et de mercure sont constamment mises en liberté; ceux-ci forment des combinaisons avec les acides gras et biliaires, qui exagèrent la sécrétion intestinale et la péristaltique, sans provoquer aussitôt des lésions inflammatoires. Les anciens médecins voyaient dans cette couleur verte la preuve irréfutable d'une

action spéciale sur la sécrétion biliaire. Mais lorsque OETTINGEN eut trouvé dans ces fèces du sulfure de mercure, lorsqu'on crut pouvoir imiter la couleur verte en mélangeant aux fèces ordinaires du sulfure noir de mercure, lorsque enfin TRAUBE eut constaté, après l'usage de calomel, des stries verdâtres sur l'enduit de la langue, on se crut en possession d'un nombre suffisant d'arguments pour déclarer que la couleur verte déterminée par le calomel est due à la formation du sulfure de mercure (NOTHNAGEL). Mais ce ne fut là qu'une illusion d'un jour. Plusieurs fois on chercha en vain dans les *selles déterminées par le calomel du sulfure de mercure*, fait déjà avancé par SIMON (1842); mais on y rencontra toujours *des matières colorantes biliaires*, notamment de fortes proportions de biliverdine (SIMON, MICHEA et d'autres) ainsi que de la bilirubine d'un couleur jaune d'or inaltérée (COENEN). Cette teneur plus forte en matière colorante biliaire résulte-t-elle d'une augmentation de sécrétion de bile ou d'une diminution de destruction des matières colorantes biliaires provoquée par le calomel? C'est là une question, qui fut déjà posée par BUCHHEIM sans qu'il osa en tenter la solution et qui semble être arrivée aujourd'hui à sa maturité.

En effet, le calomel est avant tout, comme d'ailleurs toutes les combinaisons mercurielles, un antiseptique et un antifermentatif de premier ordre, qui ne tue pas seulement les ferments organisés (WASSILIEFF), mais arrête même au niveau du tractus intestinal l'action des ferments non organisés. Ce fait ressort déjà de la présence de la leucine et de la tyrosine dans les fèces à calomel, mais surtout de la présence de glucose et de maltose (COENEN). Ce fait ressort encore de l'observation suivante: Un malade de mon service, porteur d'une fistule de l'intestin grêle, quand il prit le matin à jeun deux oeufs de poule, élimina par le liquide collecté durant l'espèce de $1^1/_2$ heure après le repas 1 gramme de matières albuminoïdes modifiées, dont $0.6^0/_0$ en état non peptonisé. Si aux mêmes aliments on ajoutait 200 mgr. de calomel, on ne trouva plus que 400 mgr. de matières albuminoïdes, dont $3^0/_0$ en état non peptonisé Ce fait est enfin prouvé par des expériences instituées en dehors de l'organisme. Quand à l'étuve on soumet la ptyaline, la pepsine, la trypsine et le ferment diastasique du pancréas à l'influence du calomel on voit tous ces ferments sans distinction perdre notablement de leur effet fermentatif sur l'albumine, la fécule, etc. (MARLE, KLIKOWICZ, COENEN). Or des expériences de contrôle instituées parallèlement avec du sable, du charbon, prouvent que dans ce cas il ne s'agit nullement d'un effet mécanique de la poudre de calomel. Dans les expériences de contrôle il n'y eut jamais réduction de la fermentation, mais celle-ci se trouva même souvent notablement

favorisée. La bile fraîche renfermée dans des flacons fermés passe au bout de quelques jours à la putréfaction et modifie sa couleur, mais la bile, mélangée de calomel, reste verte durant plusieurs semaines, sans montrer la moindre trace de putréfaction (COENEN, ZAWADSKY). *La couleur verte des fèces doit donc être attribuée en tout premier lieu à cette action antiseptique du calomel.* Les nombreux microorganismes, que loge le canal intestinal et qui provoquent la réduction de la bilirubine et biliverdine en hydrobilirubine et stercobiline, sont tués par le calomel; les processus fermentatifs s'arrêtent momentanément de telle sorte que la biliverdine de l'intestin grêle franchit tout le tractus intestinal et que la bilirubine se transforme même presque entièrement sous l'influence du calomel en biliverdine. Mais en outre, *les fèces sont plus riches en fait de bile qu'à l'ordinaire.* La péristaltique énergique empêche l'absorption de la bile et toute la masse de celle-ci, renfermée à un moment donné dans le contenu intestinal, est chassée, grâces à la péristaltique vive, en dehors du corps. On ne contestera donc pas au calomel le titre de *remède qui chasse la bile.* Mais il s'agit de savoir s'il favorise aussi la sécrétion de la bile et s'il mérite le nom d'un vrai cholagogue. RUTHERFORD et ses collaborateurs croient devoir à cet égard donner un avis négatif. Ils se basent sur le fait que le calomel *ne provoque,* chez les chiens porteurs d'une fistule biliaire, *d'augmentation de la sécrétion biliaire* que quand on administre simultanément avec de la bile, et, vous ne l'ignorez pas, la bile elle-même est le meilleur des cholagogues (II, p. 142). Les considérations qui précèdent suffisent pour vous faire saisir le mécanisme de production et la signification des fèces caloméliques. Je dois cependant vous dire encore quelques mots du doute exprimé par STEIFF relativement à l'action antiseptique développée par le calomel au niveau du canal intestinal. Vous savez que, d'après BAUMANN, on juge de l'intensité de la putréfaction intestinale par la proportion de sulfates éthérés éliminés par l'urine. Donc le calomel doit faire baisser la proportion de sulfates éthérés urinaires. BAUMANN prouva, en effet, ce fait pour le chien, mais COENEN chez le lapin et STEIFF chez l'homme arrivèrent à des conclusions contraires. Peut-on maintenant conclure de ces faits, comme le fait STEIFF, que le calomel n'est pas un antiseptique, un désinfectant intestinal? Je ne le pense pas. Il en résulte simplement que l'épreuve de BAUMANN, qui a une valeur relativement générale, ne s'applique toutefois pas dans toutes les circonstances. C'est ce que témoigne d'ailleurs maint fait clinique, comme par ex. la forte proportion de sulfates éthérés dans l'urine des malades atteints de péritonite tuberculeuse, accompagnée de défécation régulière et même de diarrhée.

Il importe surtout au praticien de savoir jusqu'à quel point le *calomel, administré comme purgatif, peut entraîner les effets généraux du mercure* (salivation, stomatite, albuminurie). Ce danger est peu probable quand on donne le *calomel à forte dose en une fois* ou en quelques prises qui se succèdent rapidement. Dans les pays occidentaux des Etats-Unis d'Amérique l'on donne le calomel par cuiller à thé et dans un cas de choléra on alla jusqu'à en administrer en une fois une livre, sans voir survenir d'intoxication mercurielle (Wood). L'excès de calomel s'élimine par les fèces; toutefois, comme le montre l'examen de l'urine (Wolff et Nega), de très faibles quantités de mercure passent dans le sang. Mais si *l'on prescrit durant plusieurs jours consécutifs des doses fortes ou plus faibles ou même très faibles*, des proportions relativement fortes de mercure se résorbent et l'on voit fatalement survenir les *symptômes de l'intoxication mercurielle.* Même l'empoisonnement peut se terminer par la mort. Le cas est arrivé un jour à mon père. Un enfant auquel il avait prescrit des poudres de calomel pour un ou deux jours continua à prendre durant des semaines ces mêmes poudres que les parents faisaient renouveler chez le pharmacien à l'insu de mon père. Ces parents avaient de l'intérêt à voir mourir leur enfant. Il fallut une instruction judiciaire pour mettre au jour tous les dessous de cette affaire. Le conseil, formulé encore récemment par Abramovich *d'administrer le calomel comme purgatif à fortes doses coup sur coup jusqu'à effet, puis de cesser le remède*, a reçu la sanction expérimentale de plusieurs générations médicales et ne souffre pas d'exception. Gardez vous surtout de continuer le traitement par le calomel, quand chez l'adulte vous n'obtenez pas d'effet après avoir fait prendre 1 à $1^1/_2$ gr. en 3 à 4 prises coup sur coup. Ce défaut d'effet prouve des troubles de sécrétion de la bile, du suc pancréatique et intestinal, qui font que la solution et la décomposition du calomel sont retardées. Toutefois à la longue l'effet s'installe, ce qui est prouvé par l'apparition d'une stomatite. Je crois donc que dans de pareilles circonstances le calomel comme purgatif est contre-indiqué a priori.

Si vous me demandez maintenant: quand le calomel est-il donc indiqué comme purgatif? je vous repondrai qu'il est indiqué *partout où l'on veut obtenir une évacuation fécale abondante en peu de temps et sans provoquer une irritation trop forte de la muqueuse*, partout où l'on a en vue une *défécation abondante comme moyen dérivatif* pour combattre des processus inflammatoires qui siègent dans d'autres organes („derivirt von den Köpfen der Kinder", comme dérivatif dans les maladies „de tête des enfants", dit Bock), partout où l'on recherche *une antisepsie ou désinfection rapide du canal*

intestinal, comme par exemple au début des maladies infectieuses (fièvre typhoïde, choléra), et dans les diarrhées des enfants et des nourrissons provoquées par des microbes ou des ferments anormaux. Disons, entre parenthèses, que les enfants supportent beaucoup mieux le calomel que les adultes. Rarement on observe chez eux, à moins de grandes imprudences dans les doses (on peut donner aux tout jeunes enfants 10—20 milligr. par prise), de la salivation et de la stomatite. Il faut probablement attribuer ce fait à leur sécrétion biliaire active et au fonctionnement régulier de leur foie, qui est relativement deux fois aussi grand que celui des adultes.

Comme laxatif ou donne volontiers le jalap associé au calomel (II, p. 270. R. Chloreti hydrargyrosi 600 mgr. Pulv. rad. Jalapae 3 gr. m. div. in pulv. nº. 3 est la formule renseignée dans le formulaire d'Amsterdam) comme de l'autre côté l'on associe de préférence à l'extrait de fougère mâle du calomel (voy. I, p. 262). L'action purgative énergique du calomel le désigne déjà par lui-même comme *un excellent anthelmintique* et on prescrit avec avantage comme tel une association de 200 mgr. de calomel, 200 mgr. de poudre de racine de jalap et 500 mgr. d'oléosaccharure de tanaisie. On employait autrefois des bonbons au calomel et VAN HASSELT signale un cas d'empoisonnement produit par ces bonbons.

β. CALOMEL COMME DIURÉTIQUE. Il n'est pas rare de constater que des médicaments enterrés depuis des années sont remis en honneur. Mais il n'est pas fréquent de voir que des propriétés thérapeutiques bien connues d'un médicament, qui a toujours continué à être employé, puissent tomber entièrement dans l'oubli et qu'il faille pour ainsi dire les décrouvrir à nouveau. Ce fut cependant le cas pour l'effet diurétique du calomel. Cette propriété était déjà connue de PARACELSE; elle fut signalée par BOERHAAVE; les médecins du 18me et ceux du commencement du 19me siècle associèrent le calomel à la scille pour obtenir des effets diurétiques; MAC KEE fit encore allusion à cette propriété en 1856; et néanmoins depuis le milieu de ce siècle jusqu'en 1885 elle parut totalement oubliée, à tel point que dans ses parodies BOCK n'y fait pas la moindre allusion. C'est à JENDRASSIK et STILLER que revient l'honneur d'avoir rappelé le droit du calomel de s'intituler médicament diurétique. Cette action diurétique n'a d'ailleurs rien d'étonnant. Si des doses relativement fortes de mercure pénètrent dans le sang, elles doivent s'éliminer par les reins. Elles peuvent, il est vrai, produire le rein mercuriel, dont nous avons parlé à propos du sublimé, mais elles semblent en tout cas devoir déterminer une forte irritation du parenchyme rénal. Tout dépend ici des doses. Dans le cas d'intoxication par le sublimé que je vous

communiquais plus haut (III, p. 103), l'action diurétique du mercure se fit manifestement valoir aussitôt après l'absorption du poison. Du reste, vous vous rappelez que des cliniciens distingués prescrivent comme agent diurétique de faibles doses de cantharides. L'observation clinique, les faits expérimentaux (ROSENHEIM, entre autres, trouva une augmentation de la diurèse après avoir fait passer du sang renfermant de l'asparagine mercurique à travers le rein survivant) et le raisonnement théorique nous apprennent que pour interpréter l'effet diurétique du calomel il faut recourir *aux propriétés irritantes qu'exercent les sels mercuriels dissous dans le sang sur les épithéliums spécifiques des canalicules urinaires.* Il ne peut être question ici de modification de la tension sanguine, de la vitesse du courant sanguin, du travail du coeur. *L'effet diurétique se fait attendre* 1 à 3 jours et *ne se montre que du moment qu'une quantité suffisante de sels mercuriels circule dans le sang.* Si cette proportion descend au-dessous d'une certaine limite, l'effet diurétique cesse. On ne peut donner à ce moment une explication suffisante et complète de l'action diurétique du calomel, mais l'hypothèse la plus rationnelle, qui est en harmonie aussi avec le fait qu'au 18me siècle on employait également le sublimé comme antihydropique (CONRADI), consiste à admettre qu'après usage du calomel le mercure circule dans le sang sous forme de chlorure double de mercure et de sodium. Ce sel, grâce à son poids moléculaire élevé, pourra produire une forte pression osmotique et se dissocier, lors de son passage à travers les reins, en chlorure sodique libre (dans la diurèse par le calomel les chlorures urinaires augmentent et dans la salivation mercurielle on retrouve également beaucoup de chlorures dans la salive : HOPPE-SEYLER) et en sublimé. Ce dernier sel peut produire l'inflammation rénale, dès qu'il s'élimine en trop forte proportion. Or le *danger de l'administration du calomel comme diurétique* réside tout juste dans le fait que la diurèse ne se montre que quand le sel mercuriel circule en proportion suffisante dans le sang. Et ce danger est loin d'être illusoire. Si dans plusieurs cas on peut prévenir et conjurer la stomatite en entretenant la propreté de la bouche et en la faisant rincer à temps avec une solution de chlorate de potasse, la stomatite, dans d'autres cas, se produit, malgré que toutes les précautions susdites soient minutieusement prises (MEYJES). Les reins refusent aussi quelquefois de servir comme émonctoires du mercure, et alors on voit survenir dans toute leur netteté *les symptômes généraux de l'intoxication mercurielle*, qui entraînent même souvent *une issue mortelle.* C'est ainsi que HOLMGREN vit succomber avec des symptômes de diarrhée profuse, de ténesme et de collapsus, une cardiaque hydropique qui, durant 3 jours, avait pris quotidiennement 200 mgr. de calomel. A l'autopsie on constata

une dégénérescence parenchymateuse aiguë du muscle cardiaque, du foie, des reins, et de la diphtérie du colon. Dans un autre cas d'affection organique du coeur le calomel développa son effet diurétique, mais chaque fois que la diurèse cessa, on y recourut de nouveau et dans la crainte de produire des effets fâcheux on se contenta d'en prescrire des doses faibles (30 mgr.). Cette conduite entraîna une issue funeste. En effet, malgré que la veille de sa mort, la patiente eût sécrété encore 2500 c.c. d'urine en 24 heures, elle succomba en présentant également les symptômes de diphtérie du gros intestin, de la confusion mentale, etc. Nos prédécesseurs avaient déjà recueilli des observations de ce genre. De là la légitimité d'aphorismes comme celui de Most: „On ne saurait trop blâmer l'usage routinier du mercure doux associé à la scille". Evidemment, c'est un fait assez rare que des propriétés bien connues de l'un ou de l'autre médicament tombent dans l'oubli, mais c'est malheureusement un fait d'observation journalière, que les principes les plus vulgaires de la thérapeutique, d'après lesquels tout médicament actif peut devenir un poison mortel et le devient nécessairement dans des circonstances déterminées, soient oubliés à chaque moment par les médecins. N'allez pas croire cependant que je voudrais voir proscrire pour tout de bon le calomel comme diurétique. Je veux uniquement vous convaincre de ne le considérer que comme un refuge ultime et de limiter son emploi comme diurétique *aux cas d'hydropisie qui ne cèdent devant aucun autre moyen* (M. Cohn) et de préférence *aux cas d'hydropisie cardiaque.* On peut toutefois le tolérer également dans des cas d'oedème d'origine rénale (Sklodowski) au même titre ou plutôt encore que les faibles doses de teinture de cantharidine, recommandées par Lancereaux. Si vous vous décidez à recourir au calomel comme diurétique, prescrivez-le comme tel ou mieux en combinaison avec le jalap, à l'exemple de Jendrassik, *trois fois par jour 200 milligr. à des intervalles assez longs, pendant un à deux jours,* et attendez alors que l'effet diurétique se manifeste. Si cet effet ne se produit pas, vous n'obtiendrez rien à répéter la cure au calomel. Si l'effet se produit, il faut prendre garde de ne pas répéter trop vite la cure. Si vous devez la répéter, ayez soin de donner la même dose durant un ou deux jours et ne recourez jamais aux faibles doses continuées durant plusieurs jours consécutifs. *Une dose légère répétée coup sur coup est le plus sûr moyen pour arriver à une intoxication mercurielle.* Il est vrai que dans l'emploi du calomel comme diurétique on ne peut guère échapper à cette intoxication, car toute l'action (qui comme pour le sublimé se caractérise quelquefois par une glycosurie légère: Silva) se base sur le passage du mercure dans le sang. On peut cependant échap-

per aux dangers de la stomatite par des soins de propreté de la bouche et la gargarisation répétée au moyen d'une solution de chlorate de potasse. Puis, si l'on donne de fortes doses, on a la chance de voir sortir de l'organisme une grande quantité de calomel par la voie des fèces. Ceci vous explique pourquoi, dans la prescription du calomel comme diurétique, je donne la préférence à une combinaison avec le jalap plutôt qu'à une combinaison avec la digitale ou la scille ou avec ces deux substances à la fois, comme le recommanda autrefois HUFELAND (Chloreti hydrargyrosi mgr. 750, Pulv. bulb. scill. — Pulv. fol. digit. aā 500 mgr. Elaeosacch. foenic. 10 gr. div. in pulv. aeq. n°. VIII s. 3 à 4 fois par jour une poudre).

γ. CALOMEL COMME ANTISYPHILITIQUE. Notre BOERHAAVE ne rejetait pas l'usage du calomel comme antisyphilitique. Il le prescrivait comme tel à des doses faibles et successives. Mais les conséquences fâcheuses ne tardèrent pas à survenir. Ce mode d'administration entraîna si fréquemment une intoxication chronique et aiguë que peu à peu on abandonna cette méthode de traitement antisyphilitique comme trop dangereuse. On ne l'appliqua plus guère qu'à titre exceptionnel chez les enfants atteints de syphilis héréditaire. Cependant vers le milieu de ce siècle l'invention de la méthode hypodermique changea cet état de doses. SCARENZIO, dans un moment de faiblesse, eut l'idée d'injecter en cas de syphilis constitutionnelle 200 mgr. de calomel suspendu dans un $^1/_2$ gr. de glycérine et 10 c.c. d'eau. L'injection était faite dans le tissu sous-cutané ou à l'intérieur du muscle, au niveau des bras, des fesses ou des cuisses. SCARENZIO vante hautement les avantages de cette méthode d'injection. Les avantages de ce procédé, qui convient surtout au traitement de malades ambulants ou fréquentant les policliniques, sont: peu ou pas de douleur à l'endroit d'injection, formation d'abcès rare ou nulle, nombre réduit des injections, 5 à 6 en tout, avec intervalle de huit jours. Mais ces injections ne sont-elles pas également dangereuses au point de vue de l'intoxication mercurielle? Il est probable que SCARENZIO n'a que peu ou pas songé à cette éventualité, sinon lui et ses collègues italiens auraient exprimé d'autres appréciations. Le conseil de SCARENZIO n'eut que peu d'écho en dehors de l'Italie. Il s'écoula environ une vingtaine d'années avant que surgit un mouvement général en faveur de l'injection hypodermique de sels mercuriels insolubles. Ce mouvement, dû à SMIRNOW et aux communications de KOPP et CHOTZEN, recueillies à la clinique de NEISSER, eut aussi son contre-coup dans notre pays. Malgré que, dans sa revue historique des injections mercurielles souscutanées contre la syphilis, BUENO DE MESQUITA eut déjà exprimé en 1885 l'espoir

que les injections de calomel avaient fait leur temps, se basant en cela surtout sur un cas de CASATI, où la vie du malade avait été sérieusement menacée par une injection sous-cutanée de 80 mgr. de calomel, nous vîmes en 1888 et '89 VAN HAREN NOMAN, notre collègue tant regretté, instituer avec succès les injections de calomel comme méthode de traitement policlinique (DEELEN), à tel point que VAN DUGTEREN „vante le calomel en injection comme une acquisition importante dans la série des antisyphilitiques". L'objection théorique, relevée par VAN DEELEN, que par ces injections on ne peut éviter l'hydrargyrose (intoxication mercurielle), ne fut nulle part mentionnée par VAN DUGTEREN. Le Prof. VAN HAREN NOMAN qui, lors du 3me Congrès Néerlandais des sciences naturelles et médicales à Utrecht, donna pour l'usage hypodermique la préférence à l'oxyde jaune de mercure sur le calomel, se basait sur ce fait que les accidents irritatifs sont moins intenses (abcès, etc...) avec l'oxyde jaune, sans parler du danger de l'intoxication mercurielle intense, voire même mortelle, que peut provoquer l'injection du calomel en particulier et celle des sels mercuriels insolubles en général. Et cependant ces dangers sont grands.... très grands. Dans un cas de KRAUS l' empoisonnement mortel survint, après deux injections de calomel, 6 jours après la dernière injection, avec tous les symptômes de la dysenterie mercurielle et de la perforation du gros intestin (1888). Dans un cas de RÜNEBERG l'empoisonnement survint, après 3 injections sous-cutanées de calomel, 4 à 6 semaines après la dernière injection. A l'autopsie, on trouva aux endroits des piqûres de vastes abcès et du mercure métallique. Il ne serait certes pas difficile de rassembler une série de cas du même genre. Nous en avons la preuve dans le conseil donné par VOGELER d'éloigner, en cas de menace d'empoisonnement mercuriel après injection sous-cutanée, le calomel déposé dans le muscle ou le tissu cellulaire sous-cutané par la voie chirurgicale, sanglante. C'est une honte pour la médecine moderne qu'on a pu formuler sérieusement un pareil conseil et que, pour l'étayer, on a pu citer un cas clinique où il fallut de longues recherches pour découvrir le foyer de calomel situé profondément dans le deltoïde et où le malade — je passe sous silence les symptômes d'intoxication mercurielle — ne put absolument pas, par suite de l'opération seule, employer son bras durant les premiers jours; cette parésie ou paralysie ne disparut qu'après 5 semaines. Que dirait-on du pompier qui, appelé pour éteindre un feu de cheminée, jetterait dans les chambres des torches flamboyantes et qui, quand toute la maison est menacée d'incendie, fait jouer sa pompe et endommage la

maison par l'eau jusqu'à la rendre inhabitable Non, Messieurs, je ne saurais élever la voix assez haut contre de pareils abus. Les avantages de l'injection sous-cutanée de calomel sont à peu de chose près illusoires, les désavantages en sont incontestables. Je sais bien que dans de nombreux cas l'injection hypodermique de calomel provoque à peine une intoxication mercurielle de quelque importance. Mais il faut attribuer ce résultat, même lorsque, avec JULLIEN, on contrôle par les rayons de Röntgen l'absorption prosive du calomel, plus à un hasard heureux qu'à la sagesse. En d'autres termes, on a eu affaire à un individu à forte résistance, à une absorption très lente et régulièrement progressive, en un mot à toute espèce de conditions individuelles, dont on ne peut répondre à l'avance. Si ces conditions ne sont pas remplies, l'injection de calomel donne lieu à des abcès; des proportions tantôt faibles, tantôt plus fortes du calomel déposé dans l'organisme se dissolvent à des périodes irrégulières, l'organisme se sature de mercure. Dans ces cas, on se trouve quelquefois à un moment donné vis-à-vis de la fièvre et de processus pyoémiques, mais en tout cas vis-à-vis d'un empoisonnement mercuriel intense avec toutes ses conséquences, qu'on ne parvient plus à conjurer que par l'excision sanglante du dépôt de calomel. On a donc institué un traitement téméraire, alors qu'on disposait de méthodes thérapeutiques infiniment moins dangereuses et infiniment plus sûres. Peut-on intituler de scientifique et de consciencieux un pareil exercice de l'art de guérir? Espérons que ces injections (on utilisait outre la suspension de calomel dans la glycérine, celle dans l'huile et dans la solution physiologique de NaCl) ont maintenant définitivement fait leur temps!

Je passe sous silence les autres modes d'administration du *calomel* comme sel mercuriel *à action éloignée*. Il a été vanté de tout temps par plusieurs cliniciens comme *antiphlogistique*, *antiémétique*, *altérant* entre autres cas dans la *tuberculose* (DOCKMANN, MARTELL). Il est probable que la louange aura été méritée jusqu'à un certain degré. En effet, dans toutes ces circonstances, une large émonction du canal intestinal, une diurèse abondante et une excitation marquée des sécrétions glandulaires entraînent des avantages thérapeutiques incontestables. Mais on peut obtenir ces mêmes effets au moyen d'autres substances non moins actives, mais en tout cas beaucoup moins dangereuses. J'estime pour ce motif que l'usage interne du calomel n'est qu'exceptionnellement indiqué dans les *maladies nerveuses*, les *anémies*, les *inflammations*, les *processus infectieux*, et que son indication est nulle dans *l'influenza*, dans lequel FREUDENTHAL prétend avoir obtenu de si brillants effets par 2, 3 doses de calomel (50 mgr.) Vous me dispenserez

de donner mon avis sur la prétention d'ASSELBERGH de guérir le lupus par l'injection sous-cutanée ou intramusculaire de calomel. On a également rompu maintes fois une lance en faveur de l'usage *externe* ou plutôt *épidermique* du calomel. Signalons ici le procédé consistant à saupoudrer les *condylomes* et les *ulcères syphilitiques* de calomel, que ces lésions siégent sur les *organes génitaux* ou sur *les muqueuses du larynx et du pharynx*; l'inonction de la peau avec un savon au calomel (1 calomel sur 2—3 parties de savon oléo-potassique: WATRASZEWSKI) au lieu de l'onguent mercuriel dans le traitement de la syphilis; l'inonction cutanée de calomel, (10 d.) dissous dans ($2^1/_2$ gr.) de traumaticine (1 guttapercha, 8 à 9 chloroforme, JULLIEN) ou d'onguents au calomel dans le traitement d'ulcères syphilitiques et de diverses affections de la peau; l'application de calomel, que notre BOERHAAVE a également introduit dans la thérapeutique oculaire, comme tel ou sous forme de collyre dans le traitement de la conjonctivite blennorrhagique, surtout de celle des nouveau-nés (POUKALOFF). Dans tous ces modes d'application l'action du calomel, l'action locale aussi bien que l'action éloignée, ne se dément pas, parce que le calomel se transforme, lentement il est vrai mais sûrement, en un sel mercuriel soluble. Ce fait vous fera aussitôt comprendre pourquoi *l'insufflation de calomel dans l'œil de personnes qui emploient l'iodure de potassium à l'intérieur* doit être proscrite avec toute sévérité. Déjà il y a plus de 70 ans (1837) FRICKE vit deux jeunes gens syphilitiques, qui prenaient de l'iodure de potassium à l'intérieur, présenter après l'insufflation de calomel dans le cul-de-sac conjonctival non seulement de l'inflammation violente et de la cautérisation de la conjonctive et de la cornée, etc. mais même une forte inflammation de la muqueuse nasale, de la peau des joues et de tous les endroits baignés par les larmes. Son observation a été consacrée depuis par un grand nombre de faits cliniques et expérimentaux. On observe également chez des animaux sains de la conjonctivite aiguë avec toutes ses conséquences si on leur administre d'abord de l'iodure de potassium (ou d'autres iodures alcalins ou combinaisons iodées qui cèdent facilement leur iode, telle que l'iodoforme et l'iodol [ROSELLI, COHN]) et si on insuffle ensuite dans l'œil du calomel, qui par lui-même provoque à peine une inflammation de quelque importance (KNAPPE, ROSELLI). On constate aussi que dans ces circonstances les larmes des animaux renferment rapidement une substance fortement caustique. C'est à juste titre que FRICKE signalait déjà le fait du passage facile de l'iodure de potassium dans les larmes et montrait comment, par la présence simultanée d'iodure de potassium et de calomel dans un liquide tiède, il se produit une décomposition réci-

proque, qui amène la formation de l'iodure mercureux et mercurique. L'iodure de potassium passant avec une pareille facilité dans toutes les sécrétions et aussi dans la lymphe, on constate le même processus pour le calomel qu'on dépose par injection dans le tissu conjonctif ou dans le muscle (GAGLIO), si le malade prend en même temps des iodures alcalins.

On doit en conclure, au point de vue de la *prescription* du calomel, qu'on ne peut jamais *associer* le *calomel* et les *iodures alcalins* (y compris l'iodoforme). Inutile de vous dire qu'on ne peut pas plus que les iodures administrer en même temps que le calomel ou peu après ce dernier des *bromures alcalins* (qui forment du bromure mercuriel), des *liquides renfermant de l'acide prussique* (qui amènent la formation du cyanure de mercure) ou de *fortes solutions de sel de cuisine ou de chlorure ammonique* (qui forment avec le calomel du sublimé). Ce serait faire offense à votre perspicacité et à votre savoir chimique si je devais craindre que vous associerez jamais sur une même recette des médicaments incompatibles! Mais le „quandoque bonus dormitat Homerus" trouve ici sa place et un avertissement ne nuit jamais!

Les *préparations galéniques* du calomel (dans les anciennes Pharmacopées on inscrivait encore l'eau phagédénique noire, produite par friction du calomel avec l'eau de chaux) sont tombées presque totalement en désuétude. Tout comme pour le sublimé, je désire traiter parallèlement au calomel les *sels mercureux* et les combinaisons insolubles de mercure qui sont encore actuellement usités en thérapeutique.

Signalons tout d'abord l'*iodure mercureux* insoluble ou IODETUM HYDRARGYROSUM de la Pharm. Néerl. (IIIe Ed.), qui d'après CHANFLEURY VAN IJSSELSTEIN convient le mieux pour traiter la syphilis par la voie interne et qui en Néerlande est employé sur une large échelle. Ce sel est beaucoup moins soluble dans la solution physiologique saline que l'iodure mercurique et s'emploie aussi souvent à l'extérieur (en onguents, etc.). Dans notre tableau des doses maximales, on signale pour ce médicament les doses suivantes: 50 milligr. par prise et 200 milligr. par jour (à l'intérieur on commence donc par prendre 2, 3 fois par jour 10 à 15 mgr.).

A côté de l'iodure mercureux, il faut signaler comme remède usité à l'intérieur dans la syphilithérapie et recommandé avec instance par LUSTGARTEN le *tannate d'oxydule de mercure*, produit officinal de la Pharmacopée Autrichienne. Il se décompose dans l'intestin sous l'influence du milieu alcalin. On le prescrit à raison de 60 à 100 mgr. par prise, répétée deux, trois fois par jour.

Nous trouvons un concurrent de ce tannate dans le *gallate de mercure:* gallas hydrargyri, vanté par BROUSÉE et GAY comme un

des composés de mercure les moins toxiques, mais dont on ne parle guère jusqu'ici (dose 50—100 mgr. 3 à 4 fois par jour). Nous possédons, au contraire, plus de données relatives au *salicylate de mercure*. D'après les Allemands (Joseph) aussi bien que d'après les Français (Hallopeau, Bureau), il n'existe aucune combinaison mercurielle insoluble qui se prête mieux à l'injection hypodermique (ou plutôt intramusculaire) que cette substance active et relativement peu toxique, qui s'absorbe néanmoins en proportions encore plus fortes que le calomel (Böhm). Mais vous connaissez mon opinion sur les dangers d'un dépôt de composés mercuriels insolubles à l'intérieur du muscle ou dans le tissu cellulaire sous-cutané. Or, le cas rapporté par Holmgren, où 12 heures après une seconde injection intramusculaire de 100 mgr. de *thymolo-acétate de mercure* (un composé mercuriel insoluble préparé avec grand soin par Merck) on vit survenir chez la malade une diarrhée fétide, sanguinolente, suivie de mort au milieu des symptômes de collapsus, est hélas! une preuve nouvelle du danger de l'injection sous-cutanée ou intramusculaire de pareilles substances. J'opine donc que tous ces nouveaux *thymolates de mercure*: le *thymolate simple*, le *thymolsalicylate*, le *thymolsulfate*, le *thymolazotate*, doivent être définitivement mis à l'index quant à leur emploi hypodermique, tandis que pour tous les autres usages on peut aisément s'en passer.

D'après moi, au contraire, on a injustement relégué parmi les médicaments inusités *l'oxyde mercureux* lui même, l'oxyde mercuriel noir de Hahnemann, *mercurius solubilis Hahnemanni*, dont on ne connaît pas encore bien la composition, mais qui se rapproche le plus du nitrate d'ammonium et d'oxyde de mercure. Le nom, donné à ce produit par Hahnemann, respire quelque peu la réclame; en effet la préparation en elle-même n'est pas soluble, mais elle le devient à l'intérieur de l'organisme. Or, à ce titre on pourrait appeler „solubles" tous les composés de mercure. Il n'en est pas moins vrai que conformément aux leçons de nos prédécesseurs et en me basant sur mon expérience propre, je regarde le mercure soluble comme une préparation à action fidèle et *présentant relativement peu* de danger, surtout dans la syphilis héréditaire infantile. On peut ici prescrire 25 à 50 mgr. par prise et 100 à 200 mgr. par jour. Une preuve que d'autres partagent mon avis relativement au mercure soluble, je la trouve dans la recommandation des *flanelles au mercure* (des flanelles imbibées d'une solution de mercure soluble de Hahnemann) qu'on fait porter, dans les cas de syphilis, en écharpe autour du cou durant la nuit ou sur lesquelles le malade se couche la nuit avec la joue (Vigier, Merget).

Je veux aussi rompre une lance en faveur d'un autre composé mercuriel totalement insoluble, le *sulfure de mercure*, *sulfur hy-*

drargyri rubrum, cinnaber nativum. Ce corps qui a été banni et proscrit de nos Pharmacopées modernes à cause de sa parfaite insolubilité, a joué autrefois un grand rôle. Plusieurs publications du 17me et 18me siècle ont été consacrées à prouver l'action thérapeutique du cinnabre (ou le contraire, DEMETRIUS, HOFSTEIER, LINDER). Les gens du peuple l'emploient encore aujourd'hui sous le nom de *poudre contre la peur*, *pulvis salinus compositus ruber* (cinnabre 1, nitrate de potasse 4, sulfate de potasse 1), et vous ne pourrez contenir une sourire, en apprenant que dans les siècles précédents on prescrivait comme spécifique cérébral contre l'épilepsie du cinabre associé au crâne humain, à la corne et à des griffes de cerf, à du corail rouge, à de la perle orientale, etc... Quoiqu'il en soit, j'ai prescrit plus d'une fois le cinabre dans ma pratique et dans le *traitement du rachitisme* je préconise encore la combinaison suivante: Croci martis 5 gr., sulfur. hydrargyrici 500 mgr., Phosphatis calcis 5 gr. Div. in pulv. n⁰. X, qu'on retrouve encore dans nos Formules d'Amsterdam sous le nom de „pulveres martiales cum mercurio".

COENEN prouva qu'après l'usage prolongé de cinabre chez les animaux, malgré qu'il n'y ait à constater aucun phénomène toxique et malgré que les animaux montrent un état général excellent, on peut démontrer durant la vie la présence du mercure dans l'urine et que le mercure se fixe dans le foie, les os et les muscles. Aujourd'hui qu'on ne peut contester le fait de l'heureuse influence des très faibles doses de mercure sur la crase sanguine et sur le développement des os, il faut admettre que ces poudres sont relativement moins dangereuses que le phosphore qui est usité contre le rachitisme sur une échelle telle qu'on croirait devoir le considérer comme la seule planche de salut.

Le *sulfate* noir *de mercure*, *l'éthiops mercuriel* est préparé artificiellement. Encore en 1875 il fut recommandé par CADET et PORCHER contre le choléra et il fut employé ci et là comme antiseptique.

C. ONGUENT MERCURIEL. UNGUENTUM HYDRARGYRI. C'est le mercure qui agit lui-même dans l'*onguent napolitain* ou *mercuriel.* Mais ce n'est pas le vrai métal liquide à éclat argentin, dont les particules les plus petites présentent une pareille mobilité que les savants l'ont intitulé du nom de mercure vif et que notre peuple néerlandais l'appelle kwik(quick = vivace, Quickborn) ou argent vif, mais bien une *variété éteinte.* On peut frotter le mercure avec de la gomme, de la magnésie, de la craie, du sucre, du miel, de la réglisse, etc... jusqu'à ce que le métal ait perdu tout éclat et qu'on ne peut plus en découvrir le moindre grain à l'œil nu. La vie, l'éclat du mercure a alors disparu, d'où le nom de mercure

éteint. On réussit le mieux à faire cette extinction avec des corps gras, huileux. Aussi l'onguent mercuriel, qui joue depuis Rhazes (850—925) un si grand rôle en médecine, préparé d'après notre Pharmacopée, est un produit qu'on obtient en frottant 25 parties de mercure vif avec 75 parties d'axonge jusqu'à obtention d'un onguent gris bleu (unguentum cinereum, blue oil). Cet onguent, quand il est préparé avec de l'axonge fraîche, ne contient pas de traces d'acide gras ou de combinaison de ce dernier avec le mercure. On admet aujourd'hui sans conteste que l'onction et la friction avec cet onguent sur la peau peut provoquer une forte action mercurielle et que, depuis que Widman (1497) introduisit cette pratique officiellement dans l'art de guérir (des charlatans l'avaient déjà appliquée officieusement avant cette époque), elle a déjà occasionné maint empoisonnement mercuriel .avec issue mortelle. Quant à la question de savoir comment le mercure contenu dans cet onguent développe son effet, qui est corrélative de celle de savoir si la peau peut laisser passer des substances solides, c'est là, comme nous l'avons dit en parlant de la résorption des médicaments après application épidermique (I, 93), un problème excessivement débattu, qui a fait couler des flots d'encre et entraîné de multiples expérimentations. Et cependant il s'agit d'un fait relativement simple. On se rappellera tout d'abord que le mercure se volatilise aisément et que dans un milieu chargé de vapeurs de mercure il passe facilement dans le sang par les voies respiratoires. On en a la preuve dans l'histoire du navire „Triumph" (et d'autres navires), qui transporta dans des sachets de cuir, dont quelques-uns crevèrent en route, de grandes quantités de mercure. Sur tous ces navires presque tout le personnel devint malade, présentant les symptômes caractéristiques de l'empoisonnement mercuriel, et beaucoup de malades succombèrent. Il est facile de comprendre que la volatilité du mercure, ceteris paribus, s'accroît en raison directe à l'état de division, dans lequel il se trouve, et à la grandeur de surface qu'il présente. On a observé d'ailleurs de tout temps dans les salles d'hôpital des intoxications manifestes chez les voisins de lit de ceux qui subissent une cure à l'onguent mercuriel. Fabricius Hildanus racontait déjà le cas d'une femme qui dans une salle de bains assista aux frictions mercurielles subies par son mari et qui gagna une violente stomatite mercurielle. Kunkel évalue à 8 à 18 mgr. de Hg la quantité de mercure que l'onguent mercuriel cède par volatilisation à un mètre cube d'air à la température de 30—35° C. [1])

[1]) Si l'on en croit Rabuteau, rien n'est plus facile que de démontrer par la méthode de Merget (qui évalua à 180 mètres par seconde la vitesse initiale avec laquelle les molécules de mercure passent de la surface du métal dans l'atmosphère) con-

Il n'y a donc rien d'étonnant à ce que Fr. Muller réussit à démontrer nettement la présence du mercure dans l'urine de malades qui avaient séjourné dans des salles où de temps en temps on avait suspendu à l'air libre des chiffons trempés d'onguent mercuriel.

L'inonction et la friction avec l'onguent mercuriel entraînent donc avant tout l'inhalation de mercure. Ce fait est d'abord vrai pour le malade lui-même. Mais non seulement il l'inhale; le mercure pénètre également *sous forme de vapeur à travers la peau.* Si après l'inonction ou la friction on empêche la volatilisation (en appliquant une couche imperméable de guttapercha et de l'ouate) et si on la contrecarre par des bandes et des compresses („super et vittas adstringe et stuppea necte vellera" dit Fracastoro), le mercure passe également la peau à l'état solide. Il passe alors sous forme de très fines boules dans les follicules pileux et dans les canaux excréteurs des glandes sébacées, comme le démontra P. Fürbringer et après lui, entre autres auteurs, Pinner, tant pour l'homme que pour le lapin. Ces derniers auteurs trouvèrent également les vaisseaux profonds du chorion et les tissus ambiants chargés de mercure à l'état de division extrême.

La disparition ou la lésion de l'épiderme n'est pas une condition „sine qua non" de ce passage. Toutefois dans la généralité des cas l'onction et la friction du mercure sur la peau entraîne l'inflammation mécanique et chimique, qui détruit les couches épidermiques et facilite le passage du mercure par la surface cutanée. En outre, sous l'influence des acides provenant des glandes sébacées de la peau, il peut se produire des sels gras de mercure. On ne sait pas jusqu'ici comment le mercure en nature passe des couches profondes du chorion ou du tissu cellulaire sous-cutané dans le sang, mais il est prouvé d'une façon incontestable que même l'injection de mercure vif sous la peau peut entraîner un empoisonnement mercuriel général.

Lorsqu'on injecte dans le sang du mercure éteint au moyen de gomme, on trouve presque toujours, au bout d'un certain temps, une combinaison soluble de mercure dans le sérum sanguin (Fürbringer).

---

sistant à tenir au dessus du mercure une lanière de papier sensibilisée par des sels d'iridium. Le papier en question noircirait. Je n'ai jamais réussi à constater cette réaction par les sels d'iridium. Je ne suis pas plus parvenu jusqu'ici à démontrer la présence du mercure dans des solutions de NaCl 0,6 à 0,8% après qu'elles eussent été en contact au bain-marie (à 40° C.) durant des heures avec des bulles d'air qui avaient passé à travers du mercure pur (Voyez ci-dessus Riesenfeld). Il faut cependant dire que le mercure pur n'est pas l'onguent mercuriel.

On est donc obligé d'admettre qu'après application d'onguent mercuriel sur les téguments, le mercure arrive dans le sang par plus d'une voie et qu'il s'absorbe à la fois par les poumons et par la peau. La volatilité du mercure, portée à son maximum grâce à l'état d'extrême division où il se trouve, joue ici le rôle principal; mais l'irritation mécanique et chimique, qui s'exerce au niveau de la surface cutanée par les frictions et qui a pour résultat d'entamer l'épiderme et de donner lieu à la formation de composés mercuriels solubles sous l'influence des acides contenus dans les sécrétions cutanées, joue certainement aussi un rôle important dans ce phénomène d'absorption.

Aucun mode d'administration du mercure ne s'accompagne aussi fréquemment que les *frictions d'onguent* mercuriel d'éruptions cutanées. Les formes les plus habituellement observées sont l'érythème et l'eczéma mercuriels, qui se compliquent souvent de furoncles et d'abcès. Assez fréquemment aussi il se produit une salivation abondante, avec excrétion d'une salive contenant de l'albumine et des composés mercuriels; ce phénomène dépend certes en partie de l'action du mercure directement inhalé. Je ne m'arrêterai pas aux autres symptômes d'intoxication mercurielle qui peuvent s'observer après les frictions d'onguent napolitain; ils sont identiques à ceux qu'on constate dans l'intoxication par voie interne et s'accompagnent assez fréquemment de symptômes manifestes de néphrite. Je me bornerai à vous dire, pour montrer combien énergique est l'action générale du mercure employé en frictions, que sous cette forme le mercure peut rendre des services comme anthelmintique; c'est ainsi que Olckers, au cours d'un traitement mercuriel par les frictions, vit le malade évacuer des ténias de coloration grisâtre, qui renfermaient manifestement du mercure. J'ajouterai qu'encore de nos jours on a signalé des cas où le traitement par les frictions mercurielles entraîne la mort du malade (Bras, Lowe, Zackur, Reder).

Emploi thérapeutique. Les frictions mercurielles constituent le traitement classique de la syphilis. La façon dont on appliquait le traitement par les frictions („hand fallax medicamen") au commencement du 16e siècle se trouve décrit d'une manière classique dans le célèbre poème de Girolamo Fracastoro „Syphilis seu morbus Gallicus". Bien qu'il ne fasse pas mention de la cure d'inanition et de la diète inventées plus tard, il insiste cependant sur la nécessité de faire transpirer le malade en le couvrant très chaudement, au point qu'une sueur fétide lui découle du corps („dum sudor foedaeque fluant per corpora guttae"). Ainsi s'échapperont du corps la salive infecte qui s'écoule constamment de la bouche ainsi que les humeurs morbides fluidifiées („Liquefacta mali excrementa videbis assidue

sputo immondo fluitare per ora, Et largum ante pedes tabi mirabere flumen"), malgré que la bouche soit le siège de vilaines ulcérations. BOERHAAVE aussi insistait encore sur la nécessité d'une salivation abondante dans le traitement de la syphilis. Un flux salivaire évacuant 3 à 4 litres de salive par jour, et maintenu sans interruption pendant un mois, ne lui paraissait pas exagéré pour obtenir la saturation complète. Heureusement que SIGMUND, au milieu de ce siècle, mit un terme à ce mode de traitement mercuriel, qui, il est vrai, procurait la guérison mais faisait de nombreuses victimes Il montra, en se basant sur 8000 cas, que l'on pouvait obtenir la guérison complète de la syphilis sans qu'il fût nécessaire de provoquer la salivation et la stomatite, grâce au *traitement dit „d'extinction"*. Aussi, lorsque de nos jours plus d'un auteur vante les *frictions mercurielles comme un des meilleurs et*, *relativement*, *des moins dangereux traitements dirigés contre la syphilis* (LEXER), il n'entend nullement recommander le traitement par saturation de FRACASTORO et de BOERHAAVE, mais bien la cure par extinction de SIGMUND, déjà préconisée en 1502 par ALMENAR et déjà exposée en détail par CHOCONEAU et HAGUINET en 1734. En outre le patient garde le lit pendant toute la durée du traitement et est considéré au début comme un malade, auquel il faut éviter de donner une alimentation trop nutritive ou trop abondante. Pendant six jours consécutivement on frictionne quotidiennement la face interne des cuisses au moyen d'un morceau d'étoffe sur lequel on a étendu au préalable 2 gr. d'onguent mercuriel; on frictionne alternativement la cuisse gauche et la cuisse droite, en évitant de faire les frictions toujours à la même place, mais en les faisant tantôt au niveau de la moitié supérieure, tantôt au niveau de la moitié inférieure. Ces frictions se font de préférence le soir et on laisse le morceau d'étoffe appliqué sur la région frottée. La série de 6 frictions quotidiennes consécutives est répétée 2 ou 3 fois, en laissant un ou deux jours d'intervalle entre 2 séries consécutives. Dès le début de la cure on veille à ce que le patient entretienne soigneusement la propreté de la bouche, par des lavages au chlorate de potasse et on lui fait prendre de temps en temps un bain chaud. Du moment qu'il se produit une abondante salivation ou de la stomatite, indices d'une intoxication générale de l'organisme, ou bien un érythème intense au point d'application, on cesse le traitement. Les frictions peuvent également se faire au bras, notamment au pli du coude, mais il faut éviter de les faire au niveau de la tête, de la poitrine et de l'abdomen („parce tamen capiti et praecordia mollia vita" dit FRACASTORO). On peut remplacer les frictions par des applications au pinceau (WELANDER); on peut encore faire pénétrer le mercure en

frappant la région choisie avec la paume de la main („einklatschen" suivant l'expression employée par Herxheimer, qui a recommandé récemment cette méthode). Cette dernière méthode aurait l'avantage de déterminer une absorption plus rapide et de ne pas maintenir un enduit sâle sur la peau, laquelle deviendrait moins facilement le siège d'éruptions.

L'onguent mercuriel en *application externe* a été et est encore préconisé dans d'autres cas que dans la syphilis. Autrefois il était considéré comme le *résolutif par excellence*; nos prédécesseurs y avaient recours pour combattre les *processus inflammatoires exsudatifs chroniques et subaigus*. L'effet utile incontestable de son application, que j'ai entendu vanter dans les cliniques médicales et chirurgicales de mes maîtres, ne sont certes pas uniquement dus à l'action locale, inflammatoire de l'onguent mercuriel (c'est-à-dire à ses effets dérivatifs) mais surtout à son action générale lymphagogue et à l'activité sécrétoire exagérée qu'il détermine. Son emploi, dans les conditions indiquées, s'accompagnait aussi parfois d'une légère intoxication mercurielle, d'une légère salivation. C'est pourquoi on tend à recourir de préférence, et avec raison d'après moi, à d'autres méthodes thérapeutiques qui permettent d'atteindre le même but sans donner lieu à des effets fâcheux concomitants. Néanmoins je considère toujours l'onguent mercuriel comme un des remèdes les plus énergiques, quoique non dépourvu de danger, qui composent notre arsenal d'agents chimiques. Plusieurs médecins conseillent même son application épidermique dans le but d'améliorer la crase sanguine et de fortifier le système nerveux. C'est ainsi que Stusower a essayé les frictions à l'onguent mercuriel dans la tuberculose, Marschner dans les affections nerveuses, Grasselli dans la leucémie, bien que les résultats obtenus par ce dernier ne soient nullement encourageants.

Pour remplacer l'onguent mercuriel dans le traitement de la syphilis, Venot a préconisé déjà avant 1851 *l'oléostéarate de mercure*; en 1874, Marshall et Hilger ont vanté *l'oléate de mercure*; dont l'action locale est beaucoup plus énergique. Appliqué prudemment sur la peau à l'aide d'un pinceau, ce dernier constitue il est vrai un remède bien plus élégant que l'onguent mercuriel; mais, son action générale est beaucoup plus accusée, ce qui explique pourquoi il est aujourd'hui à peu près oublié. Par contre le *savon mercuriel* (*Sapo cinereus*) serait, d'après les résultats publiés dans le temps et encore tout récemment par Unna et Schuster, une excellente préparation, très maniable, dont l'emploi est beaucoup plus élégant et dont l'action locale est moins irritante. On l'obtient en faisant bouillir la lessive de potasse avec de l'axonge et en ajoutant 5°/₀ de savon benzoïné surgraissé, que l'on a trituré

avec du mercure jusqu'à ce qui celui-ci soit complètement incorporé. Quatre grammes de ce savon correspondent à 6 gr. d'onguent gris. Signalons encore la *résorbine au mercure*, la *molline au mercure*, et enfin le *vasogène au mercure* (H. Muller, Philippson), préparation tout récemment mise dans le commerce. Ces divers composés ne paraissent guère jusqu'ici avoir de sérieux avantages sur l'antique onguent napolitain.

Notre époque, éprise des injections hypodermiques, a voulu également appliquer sa méthode favorite à l'onguent mercuriel. On a introduit dans la pratique, sous le nom d'*injection sous-cutanée d'huile grise* (Lang, etc.) l'*introduction sous la peau de l'onguent mercuriel dilué par addition d'huile, de paraffine, etc.* et préparé de préférence en éteignant le mercure au moyen de la lanoline. Je crois devoir vous mettre en garde contre cette méthode. Les cas publiés par Renault et par Roth (cas où l'issue fut mortelle) nous apprennent que l'injection hypodermique d'huile grise (*ol. cinereum*), malgré qu'elle ait été chaudement préconisée au Congrès de Moscou par Gaucher et Schwimmer, est tout aussi *dangereuse* que celle d'autres préparations mercurielles insolubles.

L'onguent mercuriel constitue la base de l'*emplâtre mercuriel*, qui constitue un mode excellent d'administration du mercure lorsqu'on est obligé de recourir à l'usage externe prolongé de ce médicament, notamment pour amener la résolution d'exsudats inflammatoires chroniques. D'après notre Pharmacopée (Ed. III) on le prépare en triturant le mercure (25) avec l'axonge (10) et en incorporant à ce mélange de l'emplâtre d'oxyde de plomb (55) et et de la cire jaune (10). *L'emplâtre de Vigo* (John de Vigo fut un des premiers syphiligraphes et un de ceux qui recoururent les premiers au mercure éteint pour les usages thérapeutiques) eut autrefois une grande vogue, mais n'est plus guère employé.

Le *mercure éteint* est également employé à *l'intérieur*. En Angleterre et en Amérique les „pilules bleues" n'ont pas encore perdu leur vogue. Elles sont préparées avec ce que les Anglais appellent: „masse bleue" c'est-à-dire une masse obtenue en mélangeant intimement par trituration, jusqu'à extinction complète du mercure, 33 p. de mercure vif, 5 p. de poudre de réglisse, 25 p. de poudre d'althée, 3 p. de glycérine et 34 p. de miel rosat. Il existe deux espèces de pilules: les petites contiennent environ 200 mgr. (3 grains), les grandes 325 mgr. (5 grains) de masse bleue. Les Anglais et les Américains considèrent, ces pilules comme du *calomel mitigé*, et s'en servent comme *purgatif dans les états bilieux* (à la dose de 200 ou 300 mgr. à 1 gr.); elles rendraient également service comme antisyphilitique et altérant. La tendance à remettre en honneur de vieux remèdes tombés en désu-

étude se manifeste également à propos de l'onguent mercuriel. Ainsi Annuschat et Silberstein on préconisé récemment (en 1896 et en 1898) *l'usage interne de l'onguent mercuriel* (onguent gris à la lanoline 4 1/2 gr., poudre de réglisse 5 gr., glycérine 5 gouttes, gomme arabique 9, faire 60 pilules: 2 pilules deux fois par jour) dans le traitement de la syphilis. Toutefois je vous conseille d'être prudent dans l'administration interne de ces pilules et d'autres similaires. Je pourrais vous citer une dizaine de préparations de même nature, où le mercure est éteint au moyen de gomme (mercurius gummosus Plenckii), de térébenthine, de baume de Copahu, de miel blanc, d'empois, de sucre, de craie, de magnésie, d'orpiment, de camphre, de fer, etc. etc.; mais toutes sont ensevelies dans l'oubli, où on peut les laisser sans inconvénient.

Il me reste à vous parler du *mercure métallique* et des fumigations mercurielles. Depuis plusieurs siècles on a recours à l'ingestion de fortes quantités de mercure métallique pour vaincre la sténose intestinale due à une invagination ou à la torsion de l'intestin; espérant que sous l'influence du mercure, agissant mécaniquement par sa pesanteur, l'intestin rependra sa position et ses rapports primitifs. Parfois le succès est éclatant, comme en témoignent certaines observations même de publication récente (1880, etc.). On peut se demander si le procédé thérapeutique ne pourrait donner lieu à une intoxication mercurielle. Le cas publié par Zwinger (1688) démontre déjà qu'il faut répondre affirmativement. Un homme qui souffrait de coliques intolérables, prit à l'intérieur 4 onces médicinales de mercure métallique. A bout de quatre jours il présenta une salivation abondante et ce ne fut que deux jours plus tard que le mercure ingéré fut évacué (Orfila). Mais dans les cas tant expérimentaux que cliniques, où le mercure est rapidement éliminé avec les fèces, le métal n'a pas eu le temps d'être absorbé en quantité suffisante pour provoquer des symptômes d'empoisonnement. Comme on ne sait jamais à l'avance si le mercure sera rapidement ou tardivement éliminé, comme d'autre part, dans la plupart des cas d'obstruction intestinale, nous disposons de procédés chirurgicaux plus efficaces que l'administration de remèdes internes, je considère, pour ma part, l'usage interne du mercure métallique comme superflu.

Pour terminer je vous dirai un mot des *fumigations mercurielles*. Il est heureux qu'on les ait bannies de la pratique. Les fumigations de cinabre ou de calomel, la combustion, dans le voisinage des malades, de cierges imprégnés de ces deux substances, l'usage de cigares ou de cigarettes imprégnées de préparations mercurielles (en Perse on recommande aux syphilitiques de fumer des cigares imprégnés de mercure et d'arsenic) nous paraissent être des pro-

cédés thérapeutiques d'un autre âge. Ils ne permettent en aucune façon un dosage exact du médicament et exposent le malade à l'empoisonnement mercuriel. Cependant à *Modica*, en Sicile, où existe une installation spéciale pour les fumigations de cinabre, cette méthode thérapeutique est encore parfois employée et TROUSSEAU lui-même a donné son adhésion dans certains cas aux fumigations mercurielles, recommandées pour la première fois par NICOL. MASSA de Venise dans le traitement du „mal français".

J'en ai fini, Messieurs, avec les préparations mercurielles. Il n'est pas un seul médicament du groupe des métaux lourds qui ait donné lieu, plus fréquemment que le mercure, à des symptômes d'intoxication. Notre siècle, qui a rejeté de la pratique les fumigations mercurielles et les bains de sublimé, comme exposant trop à l'empoisonnement, a accueilli avec un certain enthousiasme les injections hypodermiques de mercure, qui cependant ne sont pas moins dangereuses. Le mercure s'est revêtu d'habits plus élégants, mais ses propriétés perfides et meurtrières n'en persistent pas moins. Tout médecin qui a conscience de l'obligation qui lui incombe, d'éviter dans la mesure du possible toute manifestation toxique, à laquelle expose toujours l'emploi d'un médicament énergique, administrera le mercure exclusivement par les voies que la pratique et la théorie nous ont appris à connaître comme les moins dangereuses: il prescrira le mercure à l'intérieur ou en frictions.

Dans notre prochaine conférence nous étudierons l'arsenic.

SOIXANTE-TROISIÈME CONFÉRENCE.

Altérants. Acide arsénieux.

Résorption de composés arsenicaux insolubles et de l'arsenic métallique injecté sous la peau. Effets toxiques et antiputrides de l'*acide arsénieux*. Oxydation de l'acide arsénieux avec production d'acide arsénique. Propriétés organodécursives et organodépositrices de l'arsenic et de l'acide arsénieux.

Action physiologique: *intoxication arsenicale aiguë* après injection intraveineuse et administration interne. Explication des phénomènes observés du côté du tractus intestinal. Explication de l'abaissement de la pression sanguine. Conservation de l'excitabilité du centre vaso-moteur. Modification du sang et de l'urine. Lésions anatomo-pathologiques. *Intoxication par les injections hypodermiques d'arsenic* et altérations des tissus observées dans ces conditions. *Intoxication arsenicale chronique chez l'homme*. Son étiologie. Triade symptomatique sur laquelle repose le diagnostic de l'empoisonnement chronique par l'arsenic: troubles digestifs, éruptions et troubles trophiques cutanés, troubles nerveux. Cas rares d'intoxication arsenicale chronique avec symptomatologie incomplète. Elimination relativement rapide de l'arsenic et disparition complète des phénomènes morbides déterminés par l'empoisonnement chronique.

Dans l'arsenic nous saluons, Messieurs, un médicament séculaire, déjà employé comme caustique par les médecins du temps d'Hippocrate, sous forme de réalgar (Sandarak) et d'orpiment. De même que le mercure, l'arsenic est un de ces médicaments qui, mis en contact avec l'organisme animal sous la forme même la plus insoluble, se retrouve en fin de compte dans le sang à l'état de composé soluble: témoin les composés sulfurés d'arsenic que je viens de nommer, le réalgar (As_2S_2) et l'orpiment (As_2S_3), qui sont employés à l'intérieur à faible dose par les Styriens, dans le but de leur permettre de gravir sans fatigue les montagnes, d'augmenter la force musculaire et de donner un bel éclat à la peau (Schallgruber, v. Tschudi). Dans une série d'expériences instituées chez des lapins et des chiens, Paschkis et Obermaier ont démontré d'ailleurs à l'évidence que l'arsenic métallique introduit sous la peau soit en nature, soit suspendu dans l'huile ou la vaseline, donne lieu à des phénomènes d'intoxication manifestes; ils

constatèrent de plus l'élimination de composés arsenicaux avec l'urine et les fèces ainsi que leur dépôt dans les os, le foie, les muscles et divers organes.

Pour nous autres, pharmacothérapeutes, l'ACIDE ARSÉNIEUX est le plus important des composés arsenicaux. L'*acide arsénieux*, *arsenic blanc* (acidum arsenicosum), le mort-aux-rats, qui fut probablement préparé pour la première fois par GEBER. est un mélange de trioxyde d'arsenic anhydre amorphe et cristallisé $As_4 O_6$, difficilement soluble dans l'eau, et dont la solution aqueuse contient de l'acide arsénieux $As(OH)_3$: $As_4 O_6 + H_2 O = 4 [As(OH)_3]$.

En *application externe*, *l'acide arsénieux est un caustique des plus énergiques*. Il cautérise et corrode, provoque des douleurs intenses, et donne lieu à la formation d'une croûte. Son action est si bien limitée à l'endroit où on l'applique, que LANNELONGUE a pu l'appeler un „caustique intelligent", voulant dire par là, pour autant que je saisis son idée, que l'arsenic attaque les tissus avec d'autant plus d'énergie qu'ils sont davantage gorgés de liquide par suite des processus morbides et des dégénérations dont ils sont le siège. Cette propriété est encore démontrée par le fait que seuls les tissus vivants, jamais les tissus morts, ne subissent des modifications de structure sous l'influence de l'arsenic.

L'*acide arsénieux ne coagule pas l'albumine*, mais la liquéfie, comme un alcali caustique, sans toutefois former avec elle une combinaison et sans la décomposer entièrement. En un mot c'est un *caustique sui generis* qui arrête d'une manière remarquable les échanges cellulaires, tandis que sous l'influence des éléments cellulaires vivants, des extraits tissulaires, de la substance extraite des noyaux cellulaires, il *se transforme lui-même par oxydation en acide arsénique*, comme BINZ et plus récemment SPITZER l'ont démontré. LOEW le range parmi les *poisons oxydants*. Mais comme il accapare l'oxygène des tissus plutôt qu'il n'en abandonne à ceux-ci (ou que tout au moins il se caractérise par une affinité spéciale pour l'oxygène des tissus), ce dernier auteur lui-même est disposé à admettre que l'acide arsénieux se rapproche davantage du groupe des nitrites, que de celui de l'ozone, du peroxyde d'oxygène ou du permanganate de potasse. A ses yeux d'ailleurs, l'hypothèse de BINZ et de SCHULZ ne trouve qu'une application limitée. D'après cette hypothèse l'action destructive que l'acide arsénieux exerce sur les cellules dépendrait de phénomènes d'oxydation (transformation d'acide arsénieux en acide arsénique) constamment suivis de la réduction de l'acide arsénique à l'état d'acide arsénieux (III, p. 95). Elle se rattacherait par conséquent à une action spéciale de l'oxygène intramoléculaire. LOEW fait ressortir le côté faible de cette hypothèse, en remarquant que *si l'acide arsénieux*

tue tous les éléments cellulaires, on ne peut en dire autant de l'*acide arsénique qui pour la plupart des cellules n'est qu'un poison faible ou même n'est nullement toxique.* Les ferments non organisés, tels que la pepsine, la trypsine, etc. ne subissent guère l'influence de l'acide arsénieux (SCHAEFER et BÖHM), qui n'est donc *pas une substance antifermentescible.* Malgré cela, l'acide arsénieux est un *antiseptique* de premier ordre. Car il s'oppose d'une manière absolue à l'action des ferments organisés (ferment de l'acide lactique, de l'urée, etc.) parce que tous les *organismes de la putréfaction* sont détruits lorsqu'ils sont mis en contact avec une solution pas trop diluée d'acide arsénieux. Grâce à cette propriété, l'acide arsénieux peut être considéré comme un des meilleurs liquides conservateurs, qui, n'amenant pas de modifications dans la structure histologique de la cellule morte, nous permet de conserver intacts les éléments des tissus, certaines parties d'organes et des organes entiers.

Voilà, Messieurs, en peu de mots ce que nous savons des effets locaux de l'acide arsénieux. Vous voyez qu'ici encore nous sommes obligés d'avouer que les relations qui unissent ces divers faits et leur interprétation nous sont encore inconnues.

De même que le mercure, l'acide arsénieux est à la fois un médicament organodécurseur et un médicament organodépositoire. Quelle que soit la forme sous laquelle on l'administre, toujours une petite partie s'élimine *par l'intestin*, *tandis que la majeure partie s'élimine par les reins*; les sécrétions cutanée et biliaire en contiennent également une faible quantité. Quant à l'affinité énergique pour les appareils glandulaires sécrétoires, que nous avons signalée pour le mercure, on ne la constate pas pour l'arsenic. Aucune sécrétion n'est manifestement exagérée, la sécrétion urinaire est même en général notablement diminuée et l'urine devient albumineuse du moment qu'elle contient plus de $^2/_{100}$ de mgr. par litre (HILLS). On a même contesté le passage *de l'arsenic dans le lait* parce que les vaches auxquelles on administre journellement 400 à 500 mgr. d'acide arsénieux n'éliminent par le lait qu'une quantité très faible de ce toxique (1 à 2 mgr. par litre, SELMI). Néanmoins on ne saurait mettre en doute l'élimination de l'arsenic par cette voie chez l'homme; BROUARDEL et POUCHET, à la suite de l'administration journalière de 12 gouttes de liqueur de Fowler à une nourrice, trouvèrent l'arsenic dans le lait à la dose de 1 milligr. pour 100 centimètres cubes.

L'arsenic se dépose de préférence, *non pas*, comme le pensait SCOLOBUSOFF, *dans le cerveau et le système nerveux*, *mais dans les organes abondamment irrigués par le sang*: le foie, les reins, les muscles, les os (LUDWIG, VRYENS, CHITTENDEN, GUARESCHI, ORTIS). Le cerveau est même l'organe qui relativement en contient le

moins, comme il résulte du tableau suivant (LUDWIG) où la teneur en arsenic par kilogr. d'organe, après l'administration interne de ce toxique, se trouve indiquée:

reins	135	mgr.
foie.	89,90	„
muscles . . .	3,30	„
cerveau . . .	1,02	„

Dans les os, principalement dans la substance spongieuse des os craniens, des vertèbres, de l'omoplate, on trouve également de l'arsenic, même dans les cas où l'on ne constate pas sa présence dans l'intestin. Les cheveux aussi contiennent pendant longtemps encore de l'arsenic après ingestion de ce remède (environ 1 mgr. pour 100 gr., BROUARDEL et POUCHET).

On n'est pas encore parvenu à savoir sous quelle forme l'acide arsénieux circule dans le sang, ni sous quelle forme il s'élimine et se dépose dans les tissus. Comme on ne saurait songer à une combinaison de l'arsenic avec l'albumine, on pourrait se rallier, en tenant compte de l'action destructive spéciale de ce corps sur la cellule, à l'hypothèse de VITALI qui admet l'existence dans les organes et dans le sang d'une *combinaison arsenicale compliquée.* D'après cet auteur, l'arsenic se combinerait à la lécithine, et se substituerait partiellement au phosphore. En faveur de cette hypothèse on peut invoquer le fait que l'arsenic détruit les globules rouges du sang riches en lécithine et met l'hémoglobine en liberté. D'autre part on comprend mal comment, dans ces conditions, le système nerveux qui contient une si forte proportion de lécithine et d'acide glycéro-phosphorique fixe l'arsenic en aussi faible quantité. En tout cas cette combinaison doit être peu stable, car dans les organes par où elle s'élimine on constate la présence d'acide arsénieux et non d'acide arsénique (HUSEMANN, SAVORI), avec l'action locale qui le caractérise.

L'arsenic reste bien moins longtemps dans l'organisme que le mercure. L'assertion de SAVORI, d'après laquelle après administration chez l'animal sain d'une dose moyenne, l'arsenic serait totalement éliminé au bout de six jours, paraît assez téméraire, mais elle concorde entièrement avec les résultats obtenus par VRYENS au cours des expériences qu'il institua dans le laboratoire d'Amsterdam, ainsi qu'avec le fait que pour l'arsenic il n'est nullement question de circulation gastrosalivaire ou gastrohépatique.

J'en arrive maintenant à *l'action* générale *physiologique* de l'arsenic, lequel, comme vous savez, se résorbe avec une extrême facilité.

Le tableau de l'*empoisonnement aigu par l'arsenic* est fort bien connu et déjà au commencement de ce siècle HARLES pour ne pas

citer d'autres auteurs — en avait donné une admirable description. Des vomissements violents et répétés, des coliques, l'excrétion par le rectum de quantités abondantes d'un liquide peu fétide et rappelant par son aspect l'eau de riz, habituellement sans ténesme, des symptômes très accusés de collapsus, parfois des crampes dans les muscles du mollet, l'apathie et la dépression constante du système nerveux central: tels sont les principaux symptômes qui caractérisent cet empoisonnement. En un mot, l'intoxication arsenicale aiguë rappelle à tel point le *complexus symptomatique du choléra asiatique*, que même les meilleurs cliniciens ont pu s'y tromper. Les symptômes intestinaux prédominent tellement dans le tableau de l'empoisonnement, et les lésions anatomo-pathologiques de la muqueuse intestinale sont tellement prononcées (gonflement, desquamation des couches épithéliales superficielles, hémorragies, sécrétion abondante de mucus, taches nécrotiques), que les toxicologues de la première moitié du siècle étaient unanimes à considérer l'arsenic comme un *poison corrosif*. Dans la suite, lorsqu'on acquit de plus en plus la conviction que les manifestations intestinales ne pouvaient être ainsi d'emblée rapportées au contact direct de l'arsenic ingéré avec la muqueuse, puisque les mêmes symptômes et les mêmes lésions se constatent après les injections sous-cutanées et intraveineuses d'arsenic, on a plutôt avancé l'opinion *que les lésions anatomo-pathologiques étaient dues à des troubles de la circulation* (LESSER, BOEHM et UNTERBERGER, PISTORIUS). Le docteur VRYENS a étudié dans mon Laboratoire les symptômes de l'intoxication arsenicale aiguë *après injection intraveineuse d'arsenic chez le lapin et le chien.* Il a montré qu'avec ce mode d'expérimentation, pourvu que la dose du toxique ne soit pas trop considérable, les *vomissements, la diarrhée intense, etc. ne se déclarent pas immédiatement, mais seulement au bout d'un temps plus ou moins long pendant lequel l'action du toxique reste latente.* Il est arrivé à la même conclusion que les auteurs cités plus haut, pour ce qui concerne l'interprétation des manifestations morbides observées du côté de l'intestin. Toutefois il ne faut pas perdre de vue que l'*arsenic s'élimine également par la muqueuse intestinale sous forme d'acide arsénieux.* Indépendamment du trouble circulatoire et de l'accumulation d'une plus grande quantité du sang dans la cavité abdominale, l'*action locale de l'arsenic sur les cellules et les tissus* entre également en ligne de compte dans la production des lésions intestinales.

On sait depuis longtemps, et BOEHM et UNTERBERGER ont surtout contribué à mettre ce fait en lumière, que sous l'influence de l'intoxication par l'acide arsénieux le *sang s'accumule dans la cavité abdominale* et la *pression sanguine s'abaisse.* Ces modifications doivent

être attribuées, suivant eux, à la paralysie temporaire du nerf splanchnique, mais aussi à la paralysie partielle du centre vaso-moteur, à la parésie des centres excito-moteurs du coeur et du muscle cardiaque. VRYENS a constaté cependant, que durant l'intoxication par l'arsenic et l'abaissement de la pression sanguine, le *centre vasomoteur* répond parfaitement aux excitations. L'excitation du bout central d'un nerf sensible sectionné, p. ex. du sciatique, détermine dans ces circonstances l'élévation de la pression sanguine tout comme chez l'animal normal. Inversement, chez un animal intoxiqué par l'arsenic, l'inhalation du nitrite d'amyle et l'excitation des nerfs dépresseurs est parfaitement en état d'abaisser davantage la pression sanguine tombée au-dessous de son niveau normal. Le centre vaso-moteur n'est donc *pas ou fort peu influencé* et l'*arsenic n'est pas un angioplégique agissant sur les centres vaso-moteurs. L'abaissement de la pression sanguine* est bien plutôt la *conséquence de l'accumulation du sang dans la cavité abdominale* et de l'*action exercée par l'arsenic sur le coeur lui-même.*

L'accumulation du sang dans la cavité abdominale paraît dépendre, conformément à ce que nous avons dit à propos des angioplégiques et en discutant les expériences de PALDROCK (III, p. 76), d'une *sensibilité spéciale des muscles du système vasculaire de la cavité abdominale vis-à-vis de l'arsenic*, par conséquent d'une paralysie vasculaire, identique à celle que produisent les sels d'antimoine, de fer, etc. Il ne s'agit donc pas, comme pour les nitrites, d'une paralysie généralisée des fibres musculaires des vaisseaux, mais d'une paralysie partielle des muscles du territoire vasculaire abdominal. Celle-ci est certes suffisante pour expliquer l'abaissement énorme de la pression sanguine; mais à cette action s'ajoute *l'effet nuisible exercé par l'arsenic sur le coeur.* Cet effet est incontestable (SKLAREK, LESSER, VRIJENS); il se manifeste au début par des battements cardiaques irréguliers, mais finit toujours par amener progressivement une diminution de l'énergie et du nombre des contractions cardiaques. Le centre du vague et les nerfs pneumogastriques restent intacts, et le coeur isolé de la grenouille, soumis à l'influence de l'arsenic, montre les mêmes modifications dans ses contractions que le coeur des mammifères in situ (LÖWI). Il s'arrête également en diastole sous l'influence de l'action nuisible qu'exerce l'arsenic sur les ganglions intracardiaques et sur le myocarde. Le collapsus qui s'observe dans l'intoxication arsenicale aiguë, la pâleur et l'abaissement de température de la peau, la cyanose, l'hypothermie que l'on constate chez l'homme (chez l'animal aussi la température s'abaisse notablement), s'expliquent facilement après ce que nous venons de dire.

Pendant et après l'intoxication arsenicale aiguë provoquée par

les injections intraveineuses, on constate en outre des *altérations manifestes du sang*, la destruction de globules rouges, la *mise en liberté de l'hémoglobine* (encore beaucoup plus prononcée après empoisonnement par l'hydrogène arsénié), la *diminution de la teneur du sang en alcali et en acide carbonique* et la *présence* dans le sang d'une quantité relativement considérable d'*acide lactique* sous forme d'acide lactique de fermentation inactif (Meyer, Araki). Il ne faut donc pas s'étonner qu'on retrouve *dans l'urine ce même acide lactique*, *au plutôt un mélange d'acide sarco-lactique et d'acide lactique de fermentation.* Cette urine, peu abondante, contenant de l'albumine et du sang (fréquemment on y trouve de la méthémoglobine) ainsi que des éléments figurés, démontre l'existence d'une *néphrite toxique* provoquée par l'arsenic; on y décèle aussi parfois la présence du sucre. Les *troubles du système nerveux central* n'occupent pas l'avant-plan dans le tableau de l'intoxication aiguë. Parfois, il est vrai, l'accablement et la stupeur sont interrompus par des crises convulsives, mais celles-ci sont inconstantes (il en est de même chez l'homme où, après ingestion de fortes doses d'arsenic, on peut cependant observer parfois des tressaillements et du tremblement des mains et des pieds). D'ailleurs la mort, dans l'intoxication arsenicale aiguë, ne s'annonce pas par des manifestations impétueuses, mais par un affaiblissement progressif de tout le système nerveux central, y compris de l'excitabilité réflexe.

Je ne vous décrirai pas en détail les *lésions anatomo-pathologiques* qu'on observe dans les organes après l'intoxication arsenicale aiguë et parmi lesquelles les lésions intestinales ont été remarquablement décrites par Virchow. Je me bornerai à vous signaler en passant: 1°. que même dans les cas ou l'injection intraveineuse d'arsenic amène la mort en moins de 24 heures, on constate *fréquemment, dans les cellules hépatiques et dans les canalicules rénaux, la dégénérescence trouble et graisseuse;* 2°. que l'on trouve des *foyers hémorragiques*, non seulement au niveau de la *muqueuse intestinale*, mais aussi dans le *myocarde*, dans les *muscles volontaires*, dans la *conjonctive*, dans *l'oreille* et exceptionnellement sous la plèvre et sous le péricarde (Vrijens); 3°. enfin, qu'il n'existe *aucune* relation *entre la momification du cadavre et l'intoxication arsenicale* comme l'a démontré encore l'examen médico-légal, fait par Zaaijer, des nombreuses (13) victimes de la célèbre empoisonneuse van der Linden, à Leiden.

L'intoxication arsenicale *subaiguë* entraîne la mort au bout de quelques jours ou de quelques semaines. On provoque facilement cette forme d'empoisonnement chez les animaux en leur injectant quotidiennement sous la peau une dose plus ou moins grande

d'arsenic. Elle se caractérise à peu près par les mêmes symptômes que l'intoxication aiguë, mais diffère de celle-ci par la rapidité moindre de la marche. Elle présente aussi ce signe particulier, que *constamment tous les organes*, le foie, les reins, le myocarde, etc. et surtout les organes qui se sont trouvés le plus longtemps en contact avec une dose considérable d'arsenic, présentent des *taches nécrotiques*, des *éléments cellulaires en dégénérescence graisseuse;* en outre, au voisinage de cellules nettement en *chromatolyse*, on trouve d'autres éléments cellulaires où l'on constate des *figures de division nucléaire et des processus mitosiques*, de telle manière que ces éléments cellulaires font l'impression de se trouver sous la dépendance d'un processus de régénération. Ces processus de prolifération se rencontrent également dans certaines parties d'organes où l'on ne trouve aucune lésion destructive ou dégénérative. Par conséquent, selon toute apparence, ils relèvent directement de l'action de l'arsenic, qui, soit en déterminant des modifications dans le protoplasme, soit en exerçant une influence directe sur le noyau, détermine la division mitosique de ce dernier (Wolkow, Ziegler et Obolensky).

Pour nous autres, pharmacothérapeutes et médecins, c'est surtout *l'empoisonnement chronique par l'arsenic* qui a de l'importance. Il est plus fréquent qu'on ne pense. L'usage de l'arsenic dans *l'industrie des couleurs* (non seulement le vert de Scheele et le vert de Schweinfurt sont des composés arsenicaux, comme vous le savez, mais aussi les couleurs d'aniline, le rouge de cochenille, etc. renferment souvent de l'arsenic), l'usage de l'arsenic *dans le but de conserver* certaines substances (les peaux d'animaux, destinées à la fabrication du cuir, sont imprégnées d'arsenic au moment du transport, Gosio), la *présence de l'arsenic dans les métaux tels que le zinc, l'étain, le bismuth et leurs composés*, font que l'*arsenic est un de ces toxiques contre lequel on ne saurait prendre trop de précautions*. Nous subissons son influence dans nos salons et nos chambres à coucher. Au cours des recherches faites dans le Laboratoire du service d'hygiène de Copenhague, Grün trouva sur 250 échantillons de tapis, rideaux et papiers de tapisserie 56 fois de l'arsenic; celui-ci fut trouvé 3 fois sur 17 échantillons de fleurs artificielles, 15 fois sur 50 dans des bougies vertes, et fréquemment dans des éventails japonnais. L'arsenic se trouve sur nos tables comme le démontrent les intoxications déterminées par des *esturgeons*, par des *boudins*, des *raisins*, mais surtout par du *vin* (Brouardel et Pouchet) contenant de l'arsenic, par du *sucre* et, fait presque incroyable, par du *sel de cuisine* arsénifère (cas observés à Brissago—Lago Maggiore et relatés par Wyss). L'arsenic nous poursuit quand nous nous revêtons d'étoffes cha-

toyantes (sur 78 échantillons d'étoffe à couleurs voyantes, 17 contenaient de l'arsenic), quand nous fumons (W. MURRELL a trouvé de l'arsenic dans le papier à cigarettes, principalement dans le papier bleu et bleu verdâtre, qui sert parfois aussi de papier pour les caramels), quand nous nous servons de craie colorée pour dessiner (GAFFKY a constaté la présence de l'arsenic dans la craie violette et brune); il nous poursuit encore quand nous commettons l'imprudence de boire ou de manger dans le voisinage immédiat d'un animal empaillé, comme ce fut le cas pour ces deux dames, dont MARIK a relaté l'histoire, lesquelles ne soupçonnaient pas que la matière blanche recouvrant la peau d'un lapin empaillé, était de l'arsenic et ignoraient que les empailleurs recourent fréquemment à ce toxique pour conserver les peaux qui leur sont confiées.

Le *diagnostic de l'intoxication arsenicale chronique* offre très souvent de grandes difficultés. Il va de soi qu'il n'en est pas ainsi lorsqu'on constate la triade de symptômes déjà signalés: *troubles de l'appareil digestif*, *troubles du système nerveux*, *troubles de la nutrition de la peau avec exanthèmes*, surtout si l'on trouve l'urine albumineuse et les muqueuses nasale et conjonctivale enflammées. La forme particulière sous laquelle se manifestent ces troubles est moins importante au point de vue du diagnostic de l'empoisonnement. Les *troubles digestifs* peuvent consister en vomissements, diarrhées, catarrhe intestinal simple, anorexie, symptômes de dilatation gastrique; mais, quelle que soit leur forme, toujours ils dépendent de modifications dans l'état nutritif de la muqueuse ou d'une inflammation de celle-ci. Les *troubles nerveux* se manifestent tantôt par la *paralysie de certains groupes musculaires* (extenseurs, vaste interne et vaste externe), tantôt par une hémiplégie transitoire, tantôt par de la paraplégie. On peut aussi constater des *troubles de la sensibilité*: hyperesthésies, anesthésies ou dysesthésies (ainsi, les deux soeurs qui s'étaient trouvées durant des années en contact avec le lapin empaillé présentaient la dysesthésie de la sensibilité thermique, en ce sens que les objets chauds leur paraissaient froids et inversement); ces troubles sensitifs peuvent être combinés de telle manière, qu'ils paraissent dépendre d'une maladie nerveuse bien déterminée, telle que le tabes dorsal, la paralysie ascendante aiguë; ils peuvent aussi se compliquer de *troubles psychiques*, d'*atrophie musculaire marquée*. En somme, les troubles nerveux qui sont toujours le résultat d'une *polynévrite toxique*, se présentent sous une forme excessivement variable. On peut toutefois leur assigner un double caractère: d'une part les organes sensoriels supérieurs (vue, ouïe), conservent l'intégrité de leurs fonctions et d'autre part les muscles paralysés restent excitables par le courant galvanique. Les *troubles de la nutrition cutanée*

sont peut-être encore plus variables dans leurs manifestations que les troubles nerveux. L'inflammation de la peau (*dermatite*), des dépôts pigmentaires donnant au sujet l'aspect d'un patient atteint de la maladie d'Addison (*mélanose arsenicale*, DEVERGIE, FORSTER, MULLER, CARRIER), des *exanthèmes bulleux et vésiculeux*, tels que l'*herpes zoster* (CAIGER, EPSTEIN), l'*érythème papuleux*, la prolifération du tissu corné amenant un épaississement considérable de la peau sèche (*kératose arsenicale*: HEUSS, ULLMANN, GAUCHER et BARBE), tous ces troubles de la nutrition cutanée peuvent être la conséquence de l'empoisonnement chronique par l'arsenic. Il importe peu que la succession des symptômes qui constituent la triade indiquée ci-dessus se fasse dans l'ordre indiqué. Cependant d'habitude les *troubles de l'appareil digestif apparaissent en premier lieu, tandis que ceux du système nerveux sont les derniers dans l'ordre d'apparition* (BROUARDEL). Du moment que la triade symptomatique existe au complet, nous disposons des éléments nécessaires pour faire un diagnostic exact. Mais lorsque la triade est incomplète, lorsque par contre il existe des symptômes anormaux: douleur et gonflement dans les articulations (THIERSCH), de la fièvre, de l'ictère, le diagnostic étiologique des troubles observés est parfois d'une extrême difficulté.

Les exemples sont toujours riches en enseignements: c'est ce qui m'engage à vous citer les suivants. Il y a quelques années un de mes anciens elèves, médecin fort considéré et méritant sa réputation, vint me consulter. Il se plaignait de troubles digestifs et d'une sensation de sécheresse du côté de la gorge; l'appétit était diminué, la défécation était régulière. Le malade soignait comme d'habitude sa très nombreuse clientèle, mais son humeur était devenue moins enjouée. Il était rapidement fatigué et avait mauvaise mine. A part cela, rien. La palpation, la percussion, l'auscultation ne permettaient de déceler aucun trouble. Je posai un pronostic favorable et songeai à la possibilité d'une dyspepsie due au surmenage — il avait, en effet, été fort occupé durant les dernières semaines. Mon pronostic ne fut pas exact, car lorsqu'il revint me voir au bout de quelque temps nullement amélioré et ayant même encore plus mauvaise mine, nous examinâmes les urines et nous y constatâmes la présence d'albumine et de cylindres hyalins, épithéliaux et graisseux, ces derniers en fort petit nombre. Il n'y avait pas de polyurie mais le poids spécifique de l'urine était faible, inférieur à 1.015. Pas d'oedèmes, ni de manifestations urémiques; aucune altération du côté du coeur et des vaisseaux. L'idée s'imposait à mon esprit que la dyspepsie, les nausées, la dépression de l'humeur, la fatigue, l'aspect maladif, l'anémie toujours croissante pouvaient être dus à une néphrite interstitielle, à marche

fort insidieuse, bien que vis-à-vis du malade je tâchai de diminuer, par des raisonnements spécieux, l'importance de l'albuminurie et des cylindres. Le médecin lui-même nous fournit peu après la clef du mystère. Réfléchissant sans cesse sur les causes d'une indisposition exerçant une influence si profonde sur lui qui jusque là avait toujours joui d'une excellente santé, méditant en outre sur la durée des troubles dont il était atteint, etc. il finit par se rappeler que ceux-ci avaient débuté peu de temps après qu'il eût changé l'ameublement de sa chambre à coucher, et qu'il eût mis de nouveaux rideaux à son lit. Vous devinez le reste... Les rideaux neufs renfermaient de l'arsenic, et probablement que si le malade n'avait pas été lui-même médecin, le diagnostic exact n'eût jamais été posé; en effet, la femme du médecin et ses deux jeunes enfants, qui dormaient dans la même chambre, n'avaient pas éprouvé le moindre malaise. L'empoisonnement chronique par l'arsenic eût passé inaperçu parce que dans ce cas la triade symptomatique était incomplète: les troubles du *côté de la peau* et du *système nerveux* (abstraction faite de la dépression) faisaient à peu près totalement défaut.

Je citerai un deuxième exemple. Le 4 Novembre 1894 fut admis dans mon service un homme de 41 ans, employé antérieurement au service de la voirie. Il se plaignait de fatigue, de sensation de pesanteur dans les jambes, de mal de tête et de gorge, et principalement d'une douleur siégeant dans le côté droit. A l'examen on trouve au niveau de la région latérale du thorax un herpès zoster; l'éruption était peu accusée, mais cependant elle était tellement typique que je présentai le cas à ma clinique propédeutique. A cette occasion, nous constatâmes qu'à part la raucité de la voix existant depuis deux ans et due, comme le montrait l'examen laryngoscopique, à l'épaississement de la partie postérieure des cordes vocales (pachydermie débutante), cet homme était vigoureux et bien portant: l'examen physique ne permit de constater aucune altération des organes internes. On lui prescrivit du salicylate de soude; les vésicules d'herpès évoluèrent vers la guérison et le 19 Décembre le malade quitta le lit.

Il était levé depuis quelques jours lorsqu'il se plaignit d'une certaine difficulté qu'il éprouvait à marcher, de faiblesse dans les jambes et d'une sensation d'engourdissement dans les pieds. De jour en jour les mouvements des membres inférieurs devinrent plus malaisés. Alors apparurent en même temps et progressivement à côté de la parésie et de l'anesthésie, des troubles trophiques cutanés au niveau des membres inférieurs. Sur les parties latérales de ces membres, on constatait par endroits des îlots de peau recouverts de masses blanches desquamantes, comme si on avait appliqué à ce niveau un onguent blanc. L'affection cutanée

s'étendait manifestement du bas vers le haut, de la jambe vers la cuisse. Toujours on voyait apparaître une tache cyanosée aux endroits qui ultérieurement se recouvraient de squames blanches. En même temps l'état du malade empirait de jour en jour; les réflexes cutanés des membres inférieurs étaient notablement diminués; les réflexes tendineux, surtout à droite, étaient presque totalement abolis. Subjectivement le malade se sentait assez bien, n'accusait aucune douleur, se plaignait simplement du froid aux pieds, ne présentait pas de troubles digestifs dignes d'être notés, allait régulièrement à selle, etc., la sécrétion urinaire était normale, et l'urine ne contenait ni sucre, ni albumine. La maladie avait manifestement un caractère progressif; bientôt le patient put à peine se tenir debout, présentait le phénomène de ROMBERG quand il fermait les yeux; les pupilles étaient rétrécies, mais réagissaient normalement. La disparition progressive des réflexes tendineux fit songer au diagnostic de „pseudotabes". Mais l'affection envahit ensuite les membres supérieurs, où l'on vit se développer les mêmes troubles moteurs, sensitifs et trophiques, de telle sorte que l'on crut un moment avoir affaire à une paralysie ascendante aiguë avec troubles sensitifs et trophiques de la peau. Je le répète: les troubles digestifs et les manifestations néphritiques, qui dans le cas précédent, occupaient l'avant-plan dans le tableau morbide, faisaient défaut, de manière que rien de ce côté n'indiquait qu'on se trouvait en présence d'une intoxication. Mais l'étude répétée du cas, le zona initial qui dans un certain sens avait fait l'impression d'un zona fruste, fit penser à la possibilité d'une intoxication chronique par l'arsenic. Le malade, il est vrai, disait n'avoir jamais été en contact avec l'arsenic, ni avec des matières colorantes qui en renferment, il n'avait jamais été soumis à la médication arsenicale, mais néanmoins l'*examen de l'urine ne laissa aucun doute sur la nature des symptômes observés.* L'urine contenait en effet, manifestement de l'arsenic; non pas seulement des traces, que l'on constate même chez l'homme parfaitement bien portant lorsqu'on opère sur environ deux litres d'urine (KOSSA), mais des quantités pondérables. Nous nous trouvions donc en présence d'une intoxication chronique par l'arsenic, dans laquelle un des trois complexus symptomatiques qui constituent la triade, notamment les troubles digestifs, faisaient pour ainsi dire absolument défaut. La cause de l'intoxication devait être attribuée au fait que durant ces dernières années son travail avait consisté à fixer, sur des planchettes en bois côtelées dont se servent les lavandières, de *minces plaques de zinc.* Ces plaques contiennent 33 mgr. d'arsenic pour 100 gr. de zinc, comme l'analyse du Dr. ZEEHUISEN l'a démontré. Comme tous les ouvriers, il était d'une insouciance

extrême, et négligeait les soins de propreté. Croyant manipuler des matériaux dépourvus de toute nocivité, il passait à chaque instant, lorsqu'il était au travail, ses mains mouillées de salive sur les plaques et les portait ensuite à la bouche. C'est ainsi qu'il s'était peu à peu intoxiqué par l'arsenic. Il finit par se rétablir presque complètement. Tenant compte des faits publiés par SCHULTZEN, je n'hésite pas à ajouter aux symptômes de l'empoisonnement chronique par l'arsenic observés dans ce cas, la raucité chronique et la pachydermie des cordes vocales, dont le malade souffrait depuis longtemps.

Le pronostic de l'intoxication arsenicale chronique est en général favorable. Lorsqu'elle est reconnue à temps et que le malade est soustrait à l'influence des facteurs étiologiques qui ont agi sur lui, la guérison complète est la règle. C'est ainsi que les deux dames empoisonnées par le lapin empaillé, se rétablirent parfaitement; de même le médecin dont je vous ai relaté le cas est aujourd'hui plus infatigable et mieux portant que jamais. Si, dans les autres intoxications chroniques par les métaux (plomb, mercure) il importe d'être toujours prudent dans le pronostic, parce qu'il reste toujours dans l'organisme des dépôts du toxique qui peuvent donner lieu à de nouveaux accidents, il n'en est plus de même avec l'arsenic qui semble être éliminé de l'organisme presque en totalité, en n'y laissant que des traces minimales et ces doses minimales, qui restent dans l'organisme, semblent exercer une action en tous points favorables.

SOIXANTE-QUATRIÈME CONFÉRENCE.

Altérants. Acide arsénieux.

(*Suite.*)

Emploi de l'arsenic par les Styriens avec des effets eubiotiques. Doses considérables, si on les compare aux petites doses qui provoquent l'intoxication chronique.

Influence de l'arsenic sur les échanges organiques. Expériences au sujet de l'élimination de l'anhydride carbonique, de l'urée, etc. Expérience de Saltet instituée sur sa propre personne. Processus nutritifs intermédiaires. Action de l'acide arsénieux sur la formation du glycogène et sur le diabète expérimental. Affirmations de Saikowski, relatives à ce point, controuvées.

Influence des doses extrêmement faibles sur le dépôt de la graisse et sur la croissance des os chez les jeunes animaux. Expériences de Gies. Interprétation de ces expériences. Considérations relatives à l'action de l'acide arsénieux.

Emploi thérapeutique dans les affections de la peau, du système nerveux central, dans la malaria, la leucémie, la pseudoleucémie, les anémies, l'asthme, la syphilis chronique, le rhumatisme, la scrofule. Contre-indiqué dans les affections fébriles, en cas de tendance aux hémorragies et aux troubles digestifs. *Action générale* devant être obtenue par l'administration stomacale et rectale, et non par injection hypodermique ou intra-veineuse. *Usage externe épidermique* comme caustique. Injection *intraparenchymateuse. Mode d'administration et doses:* préférence à accorder à *l'acide arsénieux comme tel* en pilules. Dosage. Précautions à prendre quand on prescrit l'arsenic à l'intérieur. *Solution d'arsenite de potasse composée*, *liqueur de Fowler*. Premiers symptômes d'empoisonnement se manifestant à la suite de l'usage médicamenteux. Liqueur de Pearson; acide arsénieux en vapeurs.

Composés d'arsenic: iodure d'arsenic, arséniate de quinine, arséniate de fer, arséniate d'antimoine, arséniate de cuivre. Eaux minérales arsenicales: Bourboule, Levico, Roncegno. Court St. Etienne. Hydrogène arsénié. Action physiologique.

Traitement de l'intoxication arsenicale aiguë. Antidote de l'arsenic.

A *l'intoxication arsenicale chronique* donnant lieu à des *processus dysbiotiques*, nous devons opposer, Messieurs, l'*usage prolongé de l'arsenic* dont les traits caractéristiques consistent en *des processus eubiotiques*. Pour les Styriens arsenicophages, dont la plupart sont des hommes du peuple et qui débutent par des doses relativement faibles (environ 30 mgr.) d'orpiment ou même d'acide arsénieux en augmentant progressivement la dose jusqu'à prendre 250 mgr. par jour, l'ar-

senic a la valeur d'un véritable tonique (SCHALLGRUBER, TSCHUDI). Il leur permet de développer une plus grande force musculaire dans l'ascension des montagnes; il les rend forts et courageux, donne à leur peau une coloration fraîche et rosée tout en augmentant son éclat; il augmente leur embonpoint en même temps que leur puissance virile, tout cela sans diminuer en rien la durée de leur existence, pourvu qu'ils s'en tiennent aux doses habituelles et n'ingèrent pas une quantité d'arsenic de beaucoup supérieure à celle qu'ils prennent habituellement. *L'arsenic produit donc ici un effet tout opposé à celui qui s'observe dans l'intoxication chronique.* Au lieu d'éruptions cutanées, on constate que la nutrition de la peau s'améliore; loin de produire des troubles nerveux, l'arsenic favorise le fonctionnement du système nerveux central; en place d'une diminution des forces viriles, on constate que celles-ci sont exaltées; enfin pas de troubles digestifs, mais au contraire une bonne digestion et une augmentation en poids. Ce résultat est obtenu malgré les doses relativement considérables d'arsenic qui traversent chez eux l'organisme: KNAPP a constaté, en effet, que chez les arsenicophages (prenant 30—150 mgr. d'arsenic par jour) l'urine sécrétée en 24 heures contenait 32,6; 29,2; 27,1; 16,5 mgr, d'arsenic, soit en moyenne $25^1/_2$ milligrammes d'arsenic.

L'explication de ce contraste *remarquable entre les effets produits par un toxique aussi énergique, selon qu'il est introduit accidentellement dans l'organisme ou ingéré volontairement*, ne tient pas à la différence des doses ingérées. La quantité d'arsenic qui pénètre dans l'organisme au cours de l'intoxication chronique provoquée par le papier peint etc., est bien minime si on la compare à celle par laquelle l'arsenicophage débute, et insignifiante en regard des doses vraiment colossales que ce dernier peut tolérer au bout d'un certain temps. En outre, l'effet ultime de *l'accoutumance de l'arsenic chez l'arsenicophage est tout à fait spéciale* et ne se retrouve ni chez le mangeur d'opium, ni chez le buveur d'alcool. Il est vrai que ce dernier aussi en arrive à supporter des doses colossales du toxique qu'il ingère habituellement. Mais l'accoutumance à ces doses massives s'accompagne de troubles morbides nettement apparents, notamment de pâleur, de faiblesse, de troubles digestifs et nutritifs. Il en est tout autrement de l'arsenicophage, chez qui le toxique exerce un effet *eubiotique* sur les diverses fonctions. Il faut par conséquent que la quantité d'arsenic circulant dans le sang de l'arsenicophage, soit relativement minime et que le reste du toxique ingéré soit facilement et rapidement éliminé, sans provoquer de lésions dans les organes d'élimination, ou bien qu'il se fixe dans des organes où il ne produit aucun trouble (os, etc.). Le fait que l'arsenicophage ingère les combinaisons d'arsenic en substance et d'une manière *systématique*

contribue-t-il à l'élimination complète et rapide de l'arsenic et au dépôt de ce toxique dans les organes? L'arsenicophage ingère l'orpiment et l'arsenic blanc en nature avec son pain, comme d'autres prennent leur pain avec du fromage. En général il ne boit pas à ce repas. Il augmente les doses au moment de la pleine lune et les diminue quand la lune n'est pas éclairée. Pour le reste, il ne suit aucun régime spécial; il prend simplement de temps en temps de l'aloës. Ces diverses circonstances manquent complètement dans l'intoxication chronique accidentelle par l'arsenic. En outre, dans le dernier cas, le toxique pénètre fréquemment dans l'organisme par la voie pulmonaire, sous forme de composés arsenicaux volatils et d'hydrogène arsénié (PUTNAM), de telle manière qu'ici là quantité d'arsenic circulant dans le sang et la forme sous laquelle l'arsenic s'y trouve peuvent être totalement différentes de ce qui existe chez celui qui se sert journellement de l'arsenic comme condiment.

Nous devons donc reconnaître que les processus eubiotiques se déroulant chez les arsenicophages sont loin d'avoir reçu une interprétation satisfaisante. De tous ces processus, l'*action sur les échanges nutritifs et l'augmentation de poids* ont particulièrement attiré l'attention. L'exactitude de ce fait lui-même ne peut être révoquée en doute, bien qu'il soit nié par NOTHNAGEL et ROSSBACH. On a tâché de l'analyser par l'*expérimentation sur des animaux*, mais sans grand succès. En administrant à des animaux de très fortes doses d'arsenic, on constate une diminution de l'élimination de l'acide carbonique et de l'urée (SCHMIDT et STURZWAGE); ces doses provoquent une intoxication aiguë. Par contre, en administrant des doses modérées, on constate (expériences de KOSSEL et GAETHGENS) une exagération très notable de l'élimination d'urée et d'acide sulfurique, ce que l'on peut sans hésiter rapporter à une destruction plus grande d'albumine. Les animaux perdent en poids, de même que dans les expériences de CUNZE. Seulement ces expériences ne sauraient éclaircir en aucune façon les phénomènes que l'on constate chez les mangeurs d'arsenic, parce qu'ici encore les doses sont trop fortes et sont trop rapidement augmentées. Ce reproche ne peut s'appliquer aux recherches expérimentales de FOKKER et de WEISKE. FOKKER étudia l'élimination de l'urée chez un chien, auquel on administra journellement 5 à 10 mgr. d'acide arsénieux; il fit aussi régulièrement des pesées chez de jeunes lapins auxquels on donna 1 mgr. d'arsenic blanc par jour. Il ne constata aucune modification Par contre WEISKE, expérimentant sur un mouton (en Styrie les pâtres font également prendre de l'arsenic au bétail), trouva à la suite de l'administration de l'arsenic une diminution de l'élimination de l'urée et une augmentation mani-

feste du poids, sans aucun trouble de la santé. Ce qu'il nous faudrait surtout dans l'espèce, ce sont des *expériences instituées chez l'homme*. Ni les expériences de KOPP, qui travailla durant deux mois dans une fabrique avec des composés d'arsenic et augmenta en poids de 10 kilogr., ni l'auto-expérience de LOLLIOT ne nous ont fourni des données précises et bien établies au sujet de l'influence exercée par l'acide arsénieux sur les échanges nutritifs de l'homme sain. Aussi ai-je accepté avec grand plaisir, il y a une vingtaine d'années, l'offre de mon collègue actuel, le professeur d'hygiène SALTET, qui à cette époque devait encore passer sa thèse et me proposa d'étudier avec soin sur soi-même, durant une quinzaine de jours, les effets de petites doses d'acide arsénieux. La peine que prit SALTET de se nourrir durant 44 jours des mêmes aliments, en menant le même genre de vie, en dépensant le même travail musculaire (mesuré à l'aide du podomètre), ne fut qu'incomplètement récompensée. Lorsqu'il se fut mis en équilibre d'azote, il prit durant 12 jours de l'acide arsénieux dissous dans de l'eau, en deux ou trois prises. Les deux premiers jours il prit 4 milligr., éleva la dose quotidienne à 6 mgr. durant les 4 jours qui suivirent, puis à 8 mgr. du 7e au 9e jour et enfin à 10 mgr. jusqu'au 12e jour. A ce moment se déclarèrent des symptômes d'intoxication; l'appétit diminua, l'expérimentateur ressentit de la sécheresse dans la gorge et présenta des nausées, eut des selles liquides accompagnées de ténesme, dormit mal et rêva beaucoup. Lorsqu'à ces divers symptômes se joignit la conjonctivite, l'expérience, comme bien vous pensez, fut interrompue. Le but poursuivi ne fut donc pas atteint. Néanmoins le résultat obtenu mérite de fixer un instant notre attention. Le poids du corps resta stationnaire (78 kgr.) pendant tout le temps que dura l'expérience, mais quand les symptômes d'intoxication apparurent, il diminua sensiblement et tomba à 75 kgr. au moment où l'expérience fut interrompue. La température s'abaissa d'un ou deux dixièmes de degré Celsius. La teneur de l'urine en urée et partant l'élimination d'azote augmenta au début, lorsque la dose ingérée était de 4 mgr. par jour, puis diminua quand la dose fut portée à 6 mgr.; à la dose de 8 mgr., elle augmenta en moyenne de 2 gr. et diminua de nouveau quand la dose ingérée fut de 10 mgr. Cette dernière diminution de l'élimination de l'urée allait de pair avec l'intoxication et persista quelque temps après qu'on eût suspendu l'administration de l'arsenic, tant que les symptômes d'empoisonnement persistèrent. L'élimination du Cl augmenta pendant l'administration de l'arsenic, et l'on serait tenté d'attribuer cette augmentation du chlore éliminé à une destruction plus considérable de l'albumine, comme on tend

à le faire de nos jours. Cependant la discordance entre les variations du chlore et de l'urée éliminés, alors que la quantité de sulfates et de phosphates éliminés reste à peu près constante, prouve à l'évidence que ce n'est pas une destruction plus considérable de l'albumine qui a determiné l'élimination exagérée du Cl. Le petit tableau que voici donne un abrégé des modifications constatées par SALTET :

Variations de la composition de l'urine éliminée en 24 heures, sous l'influence de l'acide arsénieux.

Quantités :	en C. C.	en grammes.			
	Urine.	Urée.	Cl.	H_2SO_4	H_3PO_4.
Avant l'administrat. de l'arsenic	1850	32,623	7,756	3,098	3,467
4 mgr. d'acide arsénieux p. j. (2 j.)	1915	33,408	8,833	3,081	3,576
6 " " " " (4 j.)	1580	31,996	10.031	2,944	3,349
8 " " " " (3 j.)	1720	34,22	9,953	3,092	3,49
10 " " " " (3 j.)	1600	32,032	10,541	2,736	3,272
Après l'administ. de l'arsenic (4 j.)	1560	32,269	10,164	3,012	3.644
" " " (14 j.)	1560	31,55	9,83	3,07	3,60

En face de ces chiffres il faut reconnaître, avec SALTET, que les *modifications observées sont bien minimes* et qu'elles ne peuvent nous éclairer au sujet des processus qui sont en jeu chez les arsenicophages. A présent, si un expérimenteur se présentait pour répéter les expériences de SALTET, je lui conseillerais d'ingérer l'acide arsénieux en nature et non pas dissous dans l'eau, d'élever moins rapidement les doses pour prévenir tout symptôme d'empoisonnement et enfin de porter surtout son attention, dans l'analyse des urines, sur le soufre et le phosphore non oxydés. Néanmoins je me demande si nous aboutirons jamais, en suivant cette voie, au but que nous poursuivons. Car, nous l'avons vu (III, p. 95) les *recherches de cet ordre ne peuvent nous renseigner au sujet des processus intimes dont les tissus sont le siège* et nous avons surtout intérêt à connaître les produits intermédiaires des échanges nutritifs.

Pour ce qui concerne les *produits intermédiaires prenant naissance sous l'influence de l'administration de l'acide arsénieux*, nous avons déjà signalé tantôt la présence de l'acide lactique dans le sang et dans l'urine. C'est parmi les processus du même ordre qu'il faut ranger la *formation de glycogène et de sucre dans le foie*, etc. SAIKOWSKY excita un vif intérêt lorsque, en 1865, il prétendit que le glycogène disparaît du foie sous l'influence de l'arsenic et que l'on parvient à peine, chez les animaux empoisonnés d'une manière chronique par ce toxique, à provoquer la glycosurie en faisant la piqûre du plancher du IVe ventricule ou par tout autre procédé. W. LEHMANN, qui étudia l'action thérapeutique de l'arsenic dans le dia-

bète, vit en outre, après l'injection de sucre dans un rameau de la veine porte, la glycosurie apparaître chez des animaux intoxiqués par l'arsenic, alors que dans ces conditions la glycosurie ne se produit pas chez l'animal sain. Seulement pour produire cette glycosurie il faut administrer des doses mortelles d'arsenic; ces doses sont également nécessaires pour faire disparaître le glycogène du foie. Plus tard BIMMERMANN, qui fit ses recherches dans mon laboratoire, démontra que l'assertion de SALKOWSKY ne se vérifie pas, que l'on peut notamment, par l'administration du curare et du nitrite d'amyle, rendre glycosuriques des lapins chez qui on a réalisé l'intoxication chronique par l'arsenic. Bien plus, cet observateur vit même la glycosurie se produire spontanément chez des animaux empoisonnés par l'arsenic; il pense que cette glycosurie est principalement due à l'élimination de dextrine et de maltose par l'urine et résulte d'une action restrictive exercée par l'arsenic sur le foie, qui n'arrive plus à transformer ces substances en glucose ou à les retenir. Cependant il ne faut pas oublier que pareil phénomène a depuis été signalé pour l'urine de lapins parfaitement normaux, nourris avec des carottes, etc.; et comme nous n'avons aucune donnée certaine au sujet des aliments donnés aux lapins qui servirent aux recherches de BIMMERMANN, je ne considère pas comme définitivement établie la dernière conclusion, à la quelle l'auteur arrive. En tout cas BIMMERMANN a eu recours à des doses d'arsenic assez considérables et nous savons aujourd'hui que sous l'influence de doses faibles, on peut même constater une augmentation du glycogène (CHITTENDEN) et que *le diabète pancréatique, le diabète phloridzinique, le diabète produit par piqûre peuvent tous être provoqués chez les animaux intoxiqués par l'arsenic* (BALDI, COOLEN, QUINQUAUD). De l'affirmation de SALKOWSKY il ne reste donc plus guère que ceci, c'est que chez les animaux intoxiqués par de fortes doses d'arsenic le foie renferme peu de glycogène et de sucre, mais assez bien de graisse. Ce résultat n'est pas fait pour nous étonner et n'est certes pas de nature à jeter quelque lumière sur l'influence qu'exerce l'acide arsénieux sur les processus intermédiaires métaboliques.

L'absence de détails précis ne fait d'ailleurs rien aux faits capitaux. Les expériences recueillies en Styrie chez l'homme et chez les bestiaux ont démontré d'une manière irrécusable, bien qu'empirique, les effets eubiotiques de l'arsenic pris à dose déterminée. Ceux-ci concordent parfaitement avec les expériences de SCHULZ et BIERNACKI, qui, *sous l'influence de doses infinitésimales d'acide arsénieux*, constatèrent le *développement intense et la multiplication des cellules de levûre avec augmentation du travail cellulaire. L'action de doses très faibles d'arsenic sur les jeunes animaux* vient encore démontrer cette action

eubiotique. Les jeunes mis au monde par des animaux qui reçoivent de petites quantités d'arsenic sont beaucoup plus vigoureux, mieux nourris et plus grands, que ceux provenant d'animaux normaux. Lorsqu'on donne à des animaux nouveau-nés des fractions de milligramme d'arsenic que l'on mélange à leurs aliments, on constate une *action favorable manifeste tant sur la croissance du système osseux que sur la croissance générale.* Il vous suffira de jeter un coup d'oeil sur les dessins annexés par GIES à son remarquable travail, pour distinguer d'emblée les os des animaux arsenicophages de ceux qui ne reçurent pas d'arsenic, les conditions d'alimentation des deux catégories d'animaux étant identiques. Chez les animaux auxquels on administre de l'arsenic, les os augmentent surtout en longueur et en épaisseur, le dépôt de substance osseuse est plus considérable; on reconnaît nettement une couche subépiphysaire, les corpuscules osseux augmentent en nombre, les canalicules de HAVERS diminuent. L'os, dont la consistance était auparavant spongieuse, devient compact et dur. Les doses qui produisent ces modifications du système osseux, lesquelles s'accompagnent toujours de *dépôt de graisse* dans toutes les parties du corps et peuvent s'obtenir également, mutatis mutandis, chez des animaux adultes, ces doses sont *extrêmement petites*. Lorsqu'on ne tient pas les animaux de contrôle à une distance convenable des animaux sur lesquels on expérimente, qu'on les garde, par ex., dans la même écurie, de manière qu'ils viennent en contact avec les urines et les fèces des animaux arsenicophages et même avec ces animaux eux-mêmes; lorsqu'on place un jeune lapin dans une cage dont le fond est recouvert d'arsenic saupoudré sur du carton, et qu'on recouvre ce dernier de papier buvard, d'un treillis de fil de fer et enfin d'une bonne couche de paille, on constate chez tous ces animaux l'influence de l'arsenic sur le dépôt de la graisse et la croissance des os, d'une manière au moins aussi évidente que chez ceux auxquels l'arsenic est administré mélangé aux aliments. Quand on augmente la dose d'arsenic chez ces derniers, les effets signalés disparaissent et les modifications du côté du squelette sont reléguées à l'arrière-plan par les phénomènes de l'intoxication chronique.

Si vous avez gardé la même impression que moi de l'étude des propriétés physiologiques et toxiques de l'arsenic, vous arriverez à la conclusion que l'opinion d'après laquelle l'*arsenic est un médicament d'épargne* (GIES et d'autres) ne nous fournit pas plus l'explication des faits signalés, que celle d'après laquelle l'*arséniate de calcium* se substituerait dans le tissu osseux au phosphate de chaux. Tout ce que nous avons dit vient à l'appui des propriétés altérantes de l'arsenic et nous fait connaître cette substance comme un remède qui favorise les échanges organiques intracellulaires

mais qui peut aussi les modifier et les compromettre; il en résulte encore que toutes les associations cellulaires de l'organisme sans distinction sont extrêmement sensibles à son action, mais surtout celles du tissu osseux, du système nerveux, de la peau et probablement aussi celle du tissu liquide c.-à-d. du sang. Vous savez que BINZ et SCHULZ ont tâché d'interpréter cette action spéciale par le déplacement de l'oxygène intramoléculaire. Mais maintenant que vous avez appris à connaître le dossier des faits et gestes de l'arsenic, qu'en outre BINZ reconnaît, à la suite d'expériences instituées en collaboration avec LAAR, que l'arsenic se trouve en majeure partie dans l'urine sous forme d'acide arsénique et que, pour sauver son hypothèse, il a besoin d'attribuer à l'urine un pouvoir oxydant, cette hypothèse est à tel point ébranlée qu'il peut paraître superflu de la combattre. En outre, elle n'a en aucune façon contribué à résoudre la question qui nous occupe, vu qu'ici encore nous avons exclusivement affaire à des *modifications quantitatives*. Dans les humeurs qui baignent les cellules, dans la solution saline dont est imprégné le protoplasme colloïde, l'acide arsénieux *à dose infinitésimale* remplit le rôle d'excitant tout aussi bien que dans les liquides sucrés contenant des ferments figurés; par contre, *à haute dose*, il agit à l'instar d'une substance chimique déterminant la destruction des éléments cellulaires.

Dans ce domaine aussi la lumière nous viendra, je pense, de la chimie physique, cette science qui nous a déjà appris l'influence qu'exercent sur le pouvoir conducteur électrolytique d'une substance des traces d'un corps qu'on y mélange (I, p. 185) et qui nous permettra peut-être un jour de déterminer les modifications des processus chimico-physiques produites par des *quantités variables* d'arsenic.

Emploi thérapeutique. Entre les mains du médecin prudent, l'acide arsénieux est un excellent médicament. Son administration interne peut donner les plus brillants résultats dans les *affections chroniques de la peau* (principalement dans le psoriasis), dans les *troubles fonctionnels du système nerveux*, tant dans la *chorée* que dans les cas où le *surmenage*, de quelque nature qu'il soit, a fait éclore des manifestations *neurasthéniques* (les pilules du Dr. JENKINS, qui dans „Le Nabab" de Daudet exercent une action si favorable sur le duc de Mora, sont à base d'arsenic), dans les *anémies chroniques* que ne cèdent pas à l'action du ferrugineux, soit que leur nature soit essentiellement pernicieuse, soit qu'elles soient de nature *paludéenne*, dans la *malaria* elle-même, dans la *leucémie* et la *pseudo-leucémie*, dans *l'asthme nerveux et bronchique*, dans le *traitement de certains néoplasmes* (sarcomes) et les lymphomes, dans les formes chroniques de la *scrofule* et de la *tuberculose*, dans la *syphilis* chronique, dans le *rhumatisme chronique* (WOOD), etc.

Le résultat sera d'autant plus brillant que la maladie contre laquelle on institue un traitement arsenical, aura un *caractère plus chronique.* Aussi longtemps que la température subit de temps en temps une élévation, qu'elle se *maintient aux environs* de 38° C., que l'on constate des *manifestations d'une infection subaiguë*, l'arsenic n'est pas indiqué, du moins s'il ne s'agit pas de malaria. Ainsi dans la *tuberculose pulmonaire*, contre laquelle chez nous on prescrit si souvent les pilules de TEN CATE HOEDEMAKER, l'arsenic ne donne que des résultats relativement insuffisants. Non pas que la *diminution de la température* ne puisse être obtenue, par l'administration combinée du salicylate de soude et de l'acide arsénieux et même, suivant certains auteurs anciens et HOCHHALT, par l'arsenic seul, pourvu que la fièvre ne soit pas continue et ne dépasse pas 39° C.; mais quel profit peut bien retirer le phtisique de cet abaissement de la température, lorsque celui-ci n'est obtenu que grâce à l'administration continue d'un antipyrétique qui donne lieu à une série de troubles du côté de l'appareil respiratoire (bronchite, hémoptysie, laryngite: LEWIN, DEMUTH, etc.), de l'appareil digestif et du système nerveux central (insomnie, excitation, etc.)? Les anciens auteurs, les véritables promoteurs de l'arsenic (FOWLER, HARLES, etc.), déconseillaient péremptoirement l'usage de ce médicament chez les sujets ayant de la *tendance aux congestions et aux hémorragies.* Aussi lorsque, chez un tuberculeux, une hémoptysie se déclare pour la première fois à la suite d'un traitement prolongé par l'arsenic, la médication nous paraît pouvoir être incriminée avec assez de raison. Je considère d'ailleurs l'arsenic comme *contre-indiqué* dans tous les cas où existent des *troubles de l'appareil digestif*, et, comme les maladies fébriles s'accompagnent presque toujours de troubles digestifs, il va de soi que l'arsenic ne trouvera guère son application dans les affections aiguës.

On a fondé de grandes espérances sur l'action thérapeutique de l'arsenic dans les *maladies de la nutrition: diabète sucré, goutte, obésité.* Mais ces espérances ne se sont guère réalisées, notamment pour le diabète sucré, ce qui ne doit pas nous étonner après ce que nous avons vu plus haut relativement à l'action de l'arsenic sur la glycosurie expérimentale. Bien que l'arsenic puisse être utile dans certaines formes d'*albuminurie cyclique* (BRUNTON), il n'a *pas sa place dans le traitement de la néphrite.*

Lorsqu'on cherche à obtenir l'*action générale* de l'arsenic, on s'adressera de préférence à l'*administration interne.* Toutefois lorsque des raisons spéciales — le plus souvent l'existence de troubles digestifs — empêchent de recourir à ce mode d'administration, KERNIG et d'autres conseillent de s'adresser à la *voie sous-cutanée.* A celle-ci je préférerais cependant dans ces cas les *lavements d'ar-*

senic, préconisés par VINAY et RENAULT. Que l'arsenic soit administré par voie rectale ou sous-cutanée, toujours il faut veiller à ce que le médicament soit *convenablement dilué*, afin d'éviter toute action locale. Je ne vous étonnerai pas en disant que je n'approuve nullement l'injection intraveineuse d'arsenic, conseillée par RIVA et HERXHEIMER. Pourquoi cette innovation, qui certes peut parfois être mise en pratique sans inconvénients, mais pour laquelle on ne peut trouver aucune indication sérieuse?

A l'*extérieur*, en application épidermique comme caustique, l'acide arsénieux était autrefois fréquemment employé, mais ne l'est plus guère aujourd'hui. La *poudre du Frère Cosme* (J. B. COSME, célèbre chirurgien, 1705—1781) autrefois fort en honneur comme caustique dans le traitement des *tumeurs externes de mauvaise nature*, poudre composée d'arsenic, de cinabre, de sang de dragon, etc., est depuis longtemps tombée dans l'oubli. La recommandation de SCHÜTZ de traiter le lupus par des badigeonnages de solution aqueuse diluée (1 : 400—600) d'acide arsénieux rappelle seule l'emploi autrefois si fréquent de l'arsenic pour *cautériser les surfaces externes*. On a abandonné avec raison ce traitement, de même que l'emploi combiné du sublimé et de l'arsenic comme caustique, parce qu'il donne aisément lieu à des symptômes d'intoxication. Aussi ai-je peine à comprendre comment BILLROTH, CZERNY et MOSLER ont pu préconiser les injections intraparenchymateuses d'arsenic dans la rate, dans les lymphomes et les lymphosarcomes, en cas de leucémie, de pseudoleucémie, etc. On a, en effet, signalé des cas où la mise en pratique de ces injections a provoqué une intoxication arsenicale mortelle. Pendant longtemps l'arsenic a également été employé comme *caustique* en *odontiatrie*, dans les cas où l'obturation dentaire devait être précédée de la destruction de la pulpe; on a préconisé dans ce but un grand nombre de pâtes dentaires à base d'arsenic. Dans ces conditions l'empoisonnement par l'arsenic peut aussi se produire, ce qui a déterminé récemment le gouvernement de Saxe à interdire aux dentistes-mécaniciens l'emploi de ce toxique.

Mode d'administration. Se basant sur les résultats obtenus par les Styriens, je prescris *de préférence l'acide arsénieux en substance sous forme pilulaire.* Il est établi que la résorption de l'arsenic se fait beaucoup plus lentement sous forme pilulaire qu'en solution, bien que les causes de cette différence soient loin d'être bien connues. L'acide arsénieux en substance est-il plus facilement transformé en acide arsénique dont la toxicité est moindre, que sous forme de solution? Se combine-t-il ainsi plus facilement aux substances organiques, au soufre, etc. de manière à former des composés difficilement solubles? Quoi qu'il en soit, les intoxications

médicamenteuses après l'usage interne d'une solution d'acide arsénieux ou d'arsénite de potassium semblent être beaucoup plus fréquentes que celles observées après l'administration interne de l'acide arsénieux en pilules. Peut-être cette différence de toxicité n'est-elle qu'apparente et résulte-t-elle de ce que la solution d'arsénite de potasse est de toutes les préparations arsenicales celle qui est le plus en honneur.

En général, au début du traitement, je fais prendre au malade deux fois par jour 1 à 1$^1/_2$ mgr. d'acide arsénieux par jour; j'augmente tous les jours ou tous les deux jours cette dose quotidienne de $^1/_2$ à 1 mgr. jusqu'à ce que le malade prenne de 6 à 8 mgr. d'arsenic par jour. Notre Pharmacopée indique comme *doses maximales: 5 mgr. par dose et 10 mgr. par jour.* Je ne prescris jamais les pilules asiatiques (ac. arsénieux 500 mgr., poivre noir pulvérisé 5 gr., poudre de gomme arabique 1 gr., eau distillée q.s. pour 100 pilules), parce que chacune d'elles contient déjà la dose maximale d'arsenic. Je fais préparer les pilules avec de l'extrait de gentiane, de la poudre de gentiane, de l'extrait de réglisse, du miel, etc. Le malade les prend environ une demi-heure après le repas. Son régime sera simple et uniforme; il s'abstiendra d'aliments gras et surtout d'acides et de fruits acides (Harles).

La préparation arsenicale préférée est la Liqueur de Fowler, que Th. Fowler décrivit en 1785 dans son célèbre mémoire: Med. Reports on the effects of arsenic in the cure of agues, remittent fevers and periodic head ache". On la prépare en mélangeant des parties égales d'acide arsénieux, de carbonate de potasse et d'eau distillée; puis on dilue le mélange de manière à obtenir le titre voulu, en y ajoutant un peu d'alcoolat de lavande. Notre Pharmacopée désigne cette solution sous le nom de *solution d'arnite de potasse composée* et demande qu'elle contienne 1$^0/_0$ d'acide arsénieux. Les *doses maximales sont de 500 mgr. par dose et de 1 gr. par jour.* Le poids d'une goutte pouvant être évalué à environ 50 mgr., on ne donnera, au début, pas plus de 2 ou 3 gouttes (1 à 1$^1/_2$ mgr. d'acide arsenieux). C'est avec raison que Liebreich a attiré l'attention sur l'action locale énergique de la liqueur de Fowler dont la réaction est toujours légèrement alcaline. Aussi est-il bon de diluer la liqueur de Fowler dans la proportion de 1: 10 ou 20 et doit-on prendre garde, plus encore que pour l'acide arsénieux, de ne pas dépasser les doses maximales.

Lorsque le résultat thérapeutique désiré a été atteint, grâce à l'*augmentation lente des doses, on diminue celles-ci prudemment.* Surveillez en tout cas les malades auxquels vous prescrivez l'arsenic avec des yeux d'Argus, parce qu'il est impossible de prévoir ou de soupçonner la sensibilité individuelle à l'égard de ce médicament et

que pour peu de médicaments cette sensibilité individuelle est aussi importante que pour l'arsenic.

On peut être certain que la *dose thérapeutique a été dépassée* du moment que le *malade se plaint*: 1°. *d'un sommeil troublé par de nombreux rêves;* 2°. *de gastralgie, de nausées, d'inappétence;* 3°. de *symptômes relevant d'une légère inflammation de la conjonctive.* De même une *toux sèche*, accompagnée des symptômes de la *pharyngite granuleuse* et d'une *légère laryngite*, peut être l'expression de l'intoxication arsenicale (principalement lorsque la préparation employée est la Liqueur de Fowler, qui détermine une inflammation locale), surtout lorsqu'il existe en même temps de l'anorexie, une légère diarrhée, etc. *Lorsque vous laissez la diarrhée se produire, c'est que votre surveillance n'a pas été suffisante, que vous avez laissé passer le moment où les premiers symptômes d'empoisonnement se sont déclarés.* Faudra-t-il, en cas d'intoxication débutante, interrompre aussitôt le traitement arsenical, ou bien faudra-t-il diminuer progressivement les doses? La conduite à suivre dépendra de l'intensité des phénomènes, et de la durée du traitement arsenical. C'est surtout lorsque les manifestations toxiques sont intenses et, lorsque le traitement n'est institué que depuis peu de temps, qu'il est indiqué de cesser brusquement l'administration de l'arsenic.

La liqueur de Pearson, *solution d'arséniate de soude*, officinale en Angleterre et en Amérique, constitue le pendant de la Liqueur de Fowler. Toutefois elle n'en est pas exactement le pendant; c'est, en effet, une solution d'un arséniate et, bien que le dosage soit le même, l'acide arsénique est certes moins toxique que l'acide arsénieux.

L'arsenic sous forme *de vapeurs* est peu employé chez nous. Mais dans beaucoup de pays le papier antiasthmatique (*charta antiasthmatica*), dont nous reparlerons ultérieurement et dont l'action médicamenteuse dépend de la sublimation des alcaloïdes contenus dans les extraits végétaux: atropine, hyoscyamine, n'est pas seulement imprégné de nitrate de potasse, mais aussi d'arséniate de potasse et cette association a été hautement vantée (Trousseau, Wood).

Un grand nombre de *combinaisons de l'arsenic avec d'autres médicaments*, pour la plupart des *combinaisons chimiques*, ont été recommandées. En premier lieu je citerai l'*iodure d'arsenic* ($As\ I_3$), réservé surtout pour l'usage externe et à peu près abandonné aujourd'hui; l'*arsénite* et l'*arséniate de quinine*, recommandés dans la malaria; l'*arsénite ferreux* (ainsi que les *dragées Dominique*, de la source Dominique à Vals, composées d'arséniate, de phosphate et de sulfate ferreux: Baron) dans l'anémie; l'*arsénite* et l'*arséniate d'antimoine*, qui sont plutôt des mélanges que de véritables combinaisons, et

qui ont été préconisés dans le traitement de l'asthme, etc.; enfin et surtout l'*arsénite de cuivre*, hautement vanté par SCHULZ et récemment encore par KRUGER, à dose très faible ($^6/_{10}$ mgr. dissous dans 120—180 eau, jusque 1 à $1^1/_2$ mgr. au maximum), dans les affections intestinales aiguës, le choléra, les catarrhes intestinaux infectieux des enfants. Je me borne à énumérer les combinaisons chimiques et je passe sous silence les combinaisons pharmaceutiques et galéniques (*arsenic et opium*, *arsenic et quinquina*, *arsenic et iodure de mercure*).

Pour terminer je voudrais encore attirer votre attention sur les *eaux minérales arsenicales*, dont la principale est l'eau de *Bourboule* qui contient de 5 à 14 mgr. d'ac. arsénieux par litre et que vous avez déjà appris à connaître comme eau alcalino-muriatique (II, 139), on l'emploie tant sous forme de boisson que de bains. Viennent en seconde ligne, au point de vue de leur teneur en arsenic, les eaux arsenico-ferrugineuses de *Roncegno* et de *Levico* (Sud du Tyrol), qui toutes deux sont également riches en sulfate de chaux et appartiennent par conséquent au groupe des eaux ferrugino-calcaires (II, p. 482). L'eau de Levico (il y en a une faible et une forte) mérite d'être recommandée dans l'anémie, la chlorose et dans les troubles nerveux qui en dépendent. Quant à l'eau de Roncegno, la quantité relativement considérable d'arsenic qu'elle contient doit engager à ne s'en servir qu'avec prudence. Une eau analogue, mais nullement identique, est l'eau de *Court-Saint-Etienne* en Belgique, près de Waterloo, laquelle renferme, outre du sulfate de chaux, de l'arséniate de soude à la dose de 26 mgr. par litre. Enfin on trouve encore l'acide arsénieux, en petite quantité, dans les eaux minérales de *Vichy*, *Plombières*, *Montdore*, *Vals*, *Rehme-Oeynhausen*, *Kronthal*; l'eau de *Wiesbaden* ((Kochbrunnen) contient des traces d'arsenic ($^{15}/_{100}$ de milligramme par litre).

Il me reste à vous dire quelques mots de l'*hydrogène arsénié* et à vous parler de ce que vous avez à faire lorsque vous vous trouvez en présence d'une personne empoisonnée par l'arsenic.

L'*hydrogène arsénié* vous est déjà connu par vos études de pathologie générale. C'est un de ces *corps gazeux* qui, arrivant en contact avec le sang, même à dose infinitésimale, *détruisent les globules rouges*, déterminant ainsi de l'hémoglobinémie et de l'hémoglobinurie, puis subsidiairement un *ictère polycholique et anhépatogène*, mais donnant également lieu à une *néphrite toxique* des plus graves. La casuistique des intoxications par As H_3 est assez riche; elle concerne presque toujours des chimistes ou des ouvriers que leur profession obligeait à manipuler de l'arsenic, du zinc arsénifère, de l'acide chlorhydrique contenant de l'arsenic et qui étaient exposés à leurs vapeurs délétères (SCHUCKHARDT, STORCH, DIXON MANN,

LUCAS, BORNE, GULEWITSCH). L'issue fut presque toujours favorable, rarement fatale (cas de DIXON MANN). En présence d'une intoxication de cette nature, nous sommes pour ainsi dire désarmés. Notre intervention ne peut être que symptomatique: elle consistera à administrer des excitants, etc. et surtout à favoriser dans la mesure du possible toutes les sécrétions, et particulièrement la diurèse.

Si nous avons à donner nos soins à une personne *empoisonnée par l'acide arsénieux*, que cet empoisonnement soit accidentel ou voulu, non seulement nous pouvons essayer de débarrasser l'estomac du poison par le lavage de cet organe, etc., mais nous pouvons encore tenter d'immobiliser l'arsenic sous une forme peu soluble, grâce à l'administration d'un *antidote*. L'hydroxyde de fer et l'hydroxyde de magnésium, fraîchement précipités, ont été recommandés dans ce but, le premier par BUNSEN (1834), le second par BUSSY et SCHROFF. Comme ces deux substances présentent des avantages, notre Pharmacopée, se conformant au conseil de FUCHS, donne comme *antidote de l'arsenic* une combinaison qui certes constitue un contrepoison fort recommandable. Au moment de l'emploi, on mélange, d'après les indications de notre Pharmacopée, $^1/_2$ litre d'une solution de chlorure ferrique diluée, préparée à l'avance (1 p. de solution de chlorure ferrique pour 4,35 p. d'eau), et $^1/_2$ litre d'une mixture d'oxyde de magnésium (1 p. pour 18 p. d'eau, le mélange étant bien agité); on agite le mélange jusqu'à ce qu'on obtienne une pâte liquide. Cet antidote doit être toujours administré en excès. Il va de soi que les symptômes d'intoxication, persistant après l'élimination ou la précipitation du toxique, seront combattus par un traitement symptomatique approprié.

Lorsque l'empoisonnement par l'arsenic se produit à la suite d'injections sous-cutanées ou intraveineuses, il nous est impossible d'évacuer le poison ou de le rendre insoluble. C'est un motif de plus pour nous abstenir de recourir à ces modes d'application, sur les inconvénients desquels j'ai déjà suffisamment insisté.

SOIXANTE-CINQUIÈME CONFÉRENCE.

Altérants. Phosphore.

Toxicité du phosphore et possibilité de s'en passer. *Action locale.* Passage du phosphore dans le sang, comme tel ou en partie sous forme d'hydrogène phosphoré. Notre ignorance au sujet des transformations que subit le phosphore dans l'organisme. Action du phosphore sur les ferments, etc. Insuffisance des théories de BINZ et de SCHULZ. *Empoisonnement aigu par le phosphore.* Modifications de la pression sanguine, du coeur, du sang, du système nerveux, des organes, de l'urine. Lésions anatomo-pathologiques. *Empoisonnement chronique par le phosphore*, phosphorisme de MAGITOT. Nécrose phosphorée, fragilité des os. Accommodation aux petites doses de phosphore (?). Le *phosphore et les échanges nutritifs.* Stomatite produite par le phosphore. Action du phosphore sur le diabète expérimental, sur la *croissance des os. Emploi thérapeutique* dans les maladies où l'on peut administrer avec tout autant de succès d'autres médicaments. Dangers de la médication phosphorée dans le rachitisme. *Mode d'administration* et *dosage.* Huile phosphorée, huile de foie de morue phosphorée. Beurre de TROUSSEAU. Nécessité d'étudier de plus près le phosphore rouge au point de vue thérapeutique. Hydrogène phosphoré. Traitement de l'intoxication par le phosphore.

Messieurs. Quand je vous dirai que je n'ai jamais prescrit le phosphore à un de mes malades, que je n'ai jamais éprouvé le besoin de le faire, vous m'accuserez peut-être de partialité ou d'étroitesse de vue. Je pense toutefois avoir de bonnes raisons pour justifier mon abstention. Elevé dans le crainte du phosphore, si je puis m'exprimer ainsi, j'étais imbu à l'époque de mes études médicales, de la manière de voir déjà exprimée par OESTERLEN et défendue plus tard par d'autres thérapeutes tels que HUSEMANN, KÖHLER, CANTANI, etc., manière de voir formulée comme suit: „le phosphore, ce poison dangereux, n'exerce aucun effet thérapeutique qui ne puisse être obtenu plus sûrement et avec moins de danger par l'emploi d'autres remèdes moins toxiques". Mais ce qui me fit la plus grande impression, c'est que je fus témoin, alors que j'étais candidat en médecine, d'un empoisonnement

mortel par le phosphore chez un malade vigoureux à la fleur de l'âge, lequel était traité à l'hôpital et atteint de malaria. Lorsque de 1857 à 1859 sévit à Amsterdam la dernière grande épidémie de fièvre intermittente, quelques rares médecins recoururent aussi au phosphore dans les formes rebelles de la maladie. J'eus alors connaissance d'un deuxième cas d'intoxication mortelle, survenu dans la clientèle d'un de ces médecins. „Felix quem faciunt aliena pericula cautum": depuis lors j'ai considéré le phosphore comme un remède extrêmement dangereux et je professe encore aujourd'hui cette opinion.

Par ses propriétés physiologiques et toxiques, le phosphore est incontestablement un des remèdes les plus importants de la Pharmacopée. Pour le juger en deux mots, je dirai que c'est l'arsenic à une puissance plus élevée.

Beaucoup plus volatil que l'arsenic, dont la volatilité est déjà manifeste, il passe de l'estomac ou de toute autre partie du corps, avec laquelle il vient en contact, dans le milieu intérieur en nature ou peut-être en partie sous forme d'hydrogène phosphoré. Le phosphore exerce sur la peau, sur la muqueuse stomacale, etc. une action *caustique énergique*. Son affinité sans égale pour l'oxygène, son pouvoir oxydant énergique qui donne lieu à la formation d'acide hypophosphoreux, d'acide phosphorique et de pentoxyde de phosphore et aussi d'hydrogène phosphoré, nous permettent de nous rendre compte de cette propriété. En effet les *tissus vivants sont pour ainsi dire comburés sous son influence*; aussi son action caustique diffère-t-elle totalement de celle des agents caustiques ordinaires Lorsqu'à l'endroit d'application du phosphore, une certaine quantité de celui-ci se trouve résorbée, on voit se produire au bout d'un temps plus ou moins long, — mais jamais immédiatement — les symptômes de l'intoxication générale de l'organisme par le phosphore.

Les *modifications que subit le phosphore dans le courant sanguin et dans les tissus* sont encore fort peu connues. Pendant longtemps il reste dans le sang oxygéné sans subir de modifications; aussi, lorsqu'il s'agit d'une expertise médico-légale, seule la découverte du phosphore ou de l'hydrogène phosphoré peut être considérée comme concluante. Les phosphates sont en effet des éléments constituants de l'organisme normal, et on les trouve dans tous les liquides de l'organisme; quant aux phosphites et aux hypophosphites, on les prescrit parfois comme médicaments et ils ne subissent aucune transformation dans l'organisme. Nous ne sommes pas davantage renseignés au sujet de la cause intime de l'action toxique énergique du phosphore. Sur ce sujet nous ne pouvons être plus explicite qu'à propos de l'arsenic et ici encore nous devons nous borner

à constater que nous avons affaire à une substance qui, à dose infinitésimale, agit comme excitant et à dose élevée arrête les échanges cellulaires. Le phosphore n'exerce aucune action nuisible sur les processus de décomposition, ni sur les processus de fermentation et de digestion de l'albumine, ni sur les oxydations dont les organes survivants sont le siège (HAUSER). Seuls les processus synthétiques, par ex. la formation d'acide hippurique dans les reins, sont ralentis (POHL) ou même arrêtés sous son influence (HAUSER). La théorie de BINZ et de SCHULZ s'est montrée complètement insuffisante pour donner l'interprétation de l'action du phosphore. *Dès que le phosphore par oxydation est devenu une combinaison oxygénée*, il n'est plus question de son effet éminemment toxique. Et l'existence de la *réduction intraorganique de ces combinaisons oxygénées* ne peut être admise. Les hypophosphites, par exemple, ne possèdent presque pas de toxicité. SCHULZ trouva ce fait naturel parce que, pensait-il, ces sels deviennent facilement des phosphates sous l'influence de l'oxydation $H_3PO_2 + O_2 = H_3PO_4$. Malheureusement cette oxydation n'a lieu que sur le papier. Les hypophosphites ne changent pas au sein de l'organisme vivant (I, p. 115; II, p. 453). Mais *l'acide phosphoreux*, au contraire, est toxique. Ce fait fut établi il y a plusieurs années déjà par WÖHLER et FRERICHS; il fut aussi admis *au début* par SCHULZ. Ce phénomène s'expliquait également $H_3PO_3 + O_2 = H_3PO_4 + O$. Cette réaction fait voir sur le papier que l'O moléculaire peut ici faire valoir son effet. Mais, malheureusement les produits employés étaient impurs, renfermaient de l'arsenic, et l'observation de NEUMANN, d'après laquelle l'acide phosphoreux n'est pas plus toxique que l'acide hypophosphoreux inactif, fut confirmée par SCHULZ lui-même, malgré l'oxygène actif, se trouvant en mouvement .... sur le papier.

L'intoxication phosphorée aiguë peut être étudiée chez les animaux auxquels on donne le phosphore à l'intérieur, mais on peut aussi faire l'injection sous-cutanée d'huile phosphorée ou d'une émulsion de phosphore. Cette dernière se prête également, à de très faibles doses, à l'injection intraveineuse. *Les phénomènes toxiques se font toujours quelque peu attendre.* Aussi les malades atteints d'empoisonnement phosphoré aigu, dès que l'action locale est passée et que le phosphore est sorti de l'estomac, éprouvent une euphorie relative. Ce n'est qu'après 12 à 36 heures et même après plusieurs jours que les phénomènes toxiques se manifestent. On voit alors survenir: 1°. *un abaissement de la pression sanguine et un affaiblissement manifeste de l'activité cardiaque.* Les contractions du coeur isolé et battant librement diminuent en fréquence et surtout en intensité, quand on y fait passer du sang contenant du phos-

phore, et, une fois que le coeur s'est arrêté, on ne parvient plus à en réveiller les contractions (MEYER, HAUSER, LOEW). 2°. *une modification qualitative et quantitative du sang*, qui se manifeste *par la destruction des globules rouges*, la mise en liberté de *l'hémoglobine*, l'augmentation de *l'acidité*, la présence de *l'acide sarcolactique* (MEYER), l'opalescence du plasma sanguin sous l'influence d'une substance qui se coagule à 57° et la non-coagulation de ce plasma par suite de l'absence de fibrinogène (CORIN et ANSIAUX); 3°. une *dépression du système nerveux central*, caractérisée par de l'apathie, quelquefois par un coma profond, d'autres fois par des douleurs diffuses; 4°. un *gonflement du foie avec ictère plus ou moins prononcé.* Celui-ci ne provient pas de la duodénite (ROESSINGH) mais résulte de la polycholie (STADELMANN). On constate en outre des *hémorragies gastriques, cutanées*, des *épistaxis*, des *métrorragies*, qui trouvent leur source dans des embolies, probablement dans des embolies graisseuses (POPPE), tout comme les taches gangréneuses cutanées qui ne s'observent que rarement (HABERDA); 5°. une modification qualitative de l'urine, qui renferme le plus souvent *des matières colorantes de la bile*, des *acides biliaires*, *de la leucine*, *de la tyrosine*, *de l'acide sarcolactique*, *de l'hémoglobine*, *de l'albumine*, *de la peptone?* (je mets un point d'interrogation après peptone, parce que, dans les essais faits, on n'a caractérisé la peptone que par le réactif de biuret et qu'il peut donc s'être agi d'urobiline) et parallèlement de nombreux éléments figurés du rein. A l'autopsie on trouve de la dégénérescence *granuleuse* et *surtout graisseuse de tous les organes.* Les cellules du *foie* sont en dégénérescence graisseuse, nécrotiques, renferment des vacuoles, ont une structure mousseuse et contiennent de la myéline (SCHMAUS et BÖHM). Le foie présente souvent les caractères de *l'atrophie jaune aiguë;* dans ces cas la teneur *en lécithine* est diminuée au moins de 50°/₀ et cette dimunition est d'autant plus grande que la teneur en graisse est augmentée (HEFFTER). A l'autopsie on constate encore l'état graisseux du coeur, des muscles; la *chromolyse* granulaire des cellules ganglionnaires de la moelle (GARBO); la diminution et même la disparition de la substance colloïde des *follicules de la glande thyroïde* (GURRIERI); on trouve assez souvent des infarctus hémorragiques en divers endroits du corps et même çà et là de larges tumeurs constituées d'*un sang fluide foncé.*

Malgré le „utan svafvel och phosphor" (sans soufre ni phoshore) des fabriques d'allumettes suédoises, cette industrie hélas — même dans notre pays — nous fournit pas mal d'occasions d'étudier *l'intoxication phosphorée chronique chez l'homme.* MAGITOT a décrit d'une façon classique sous le nom de *phosphorisme* l'intoxication chronique qui se produit dans les fabriques d'allumettes par inhalation

ou maniement du phosphore blanc. Le phénomène le plus connu est la *nécrose phosphorée*, entamant les os superficiels ou dénudés, qui sont exposés à l'effet caustique des vapeurs de phosphore, tels ceux du *maxillaire supérieur et inférieur*. Puis vient, au cours de l'empoisonnement, la *fragilité des os*, qui se manifeste surtout du côté *des os longs*. Mais les individus atteints de phosphorisme se distinguent surtout par de la *faiblesse*, de l'*émaciation*, de l'*anémie*, un teint *subictérique*, une *odeur alliacée de l'haleine* et de la *transpiration* (qui présente souvent de la phosphorescence dans l'obscurité), des *diarrhées fréquentes*, des *troubles de la sécrétion urinaire* et des *fonctions de l'appareil génito-urinaire*. L'albuminurie est un symptôme presque aussi constant que l'odeur alliacée de l'haleine. Dans plusieurs cas il existe de la néphrite, et souvent aussi de la cystite; l'avortement est fréquent chez les femmes enceintes; le phosphore passe avec une extraordinaire rapidité de la mère au foetus (BORRI). La puissance virile paraît également diminuée. De la triade symptomatique qui caractérise l'intoxication arsenicale chronique: les affections cutanées, les troubles digestifs et les affections nerveuses, on ne constate que très exceptionnellement dans le phosphorisme des exanthèmes cutanés (LEWIN), et les troubles rappelant la polynévrite arsenicale sont rares, parce qu'en général la mort survient trop rapidement. Dans de rares cas toutefois, on voit survenir une paralysie typique (HERSCHEN), de la tétanie (STRANSKY).

L'organisme *s'accommode-t-il au phosphore?* Existe-t-il de la phosphorophagie sans intoxication phosphorée? FREYHAN a rapporté l'histoire remarquable d'un histrion forain, VITREO ROM BELLINO, l'homme à l'estomac d'autruche, qui mangea toutes sortes de choses indigestes et qui, comme dernier tour „de plus fort en plus fort", avala de vraies allumettes phosphorées. Au début la dose était de 50 à 100 allumettes par jour (la teneur de 100 allumettes = 10—60 mgr.). Tout alla bien durant deux ans. Mais l'affluence de monde à ses représentations fut telle qu'il dut les multiplier et qu'il dut ainsi journellement avaler de 100—150 allumettes. L'issue finale fut la mort avec tous les phénomènes caractéristiques de l'intoxication phosphorée.

Dans toute la littérature relative au phosphore, il n'y a pas de question qui ait plus éveillé l'attention que celle de *l'influence du phosphore sur les échanges organiques*. L'augmentation indiscutable de la *désassimilation de l'albumine combinée à la dégénérescence graisseuse* a fait depuis longtemps surgir l'idée que *dans l'intoxication phosphorée la graisse prend naissance aux dépens de l'albumine*. POLIMANTI, dans ces derniers temps, a cru pouvoir donner à ce problème une solution définitive, mais PFLÜGER démontra que sa méthode de recherche n'était pas exempte d'erreurs et que conséquemment ses conclusions

ne peuvent être admises. Cette augmentation indiscutable de la *désassimilation de l'albumine* s'accompagne d'une *augmentation importante de l'urée*, de la formation *d'acides* (acide sarcolactique), de *produits amidés* etc. et est donc une preuve de l'affaiblissement notable de l'oxydation (Araki, Badt). D'autre part il en résulte un véritable *empoisonnement par les dérivés acides*, comme le montrent *l'augmentation* de la *teneur de l'urine en* NH_3, ainsi que la *diminution de l'alcalescence* et de *la richesse en* CO_2 *du sang* (Badt, Lemonaco, Rossi, Münzer). Mais tous ces faits ne nous fournissent pas la clef de la solution. Nous ne nous en rapprochons guère davantage en admettant l'hypothèse que *le phosphore entrerait en combinaison avec des bases organiques* (Selmi). Ces combinaisons, les soi-disant ptomaïnes phosphorées, ont d'ailleurs une composition que nous ignorons jusqu'ici et leur présence ne paraît être nullement constante. Les échanges organiques intermédiaires ne paraissent *guère* non plus subir l'influence du phosphore. On voit, par exemple, *dans l'intoxication phosphorée le diabète pancréatique expérimental* suivre sa marche régulière (Baldi).

En résumé, nous voyons ici se reproduire tout ce que nous avons dit à propos de l'arsenic, avec cette différence toutefois que le phosphore surpasse de loin l'arsenic quant à l'intensité de l'action toxique.

Le phosphore surpasse aussi de très loin l'arsenic quant à l'influence qu'une faible proportion de vapeur phosphorée ou des *doses impondérables de Ph* exercent sur le *développement osseux* chez les jeunes animaux. Cette influence fut décrite d'une façon classique par G. Wegner. Partout où du cartilage se transforme physiologiquement en tissu osseux, il se forme une couche de substance osseuse, la couche phosphorée, qui peut s'étendre à tout l'espace entre le cartilage intermédiaire et la moelle osseuse. L'ostéogenèse périostique s'exagère également, le tissu spongieux disparaît de plus en plus, l'os devient de plus en plus compact, les canalicules de Havers se rétrécissent, etc. Nous en sommes encore, dans l'interprétation de ce fait, aux idées qu'exprimait déjà Wegner il y a un quart de siècle. Nous admettons encore toujours l'hypothèse d'une irritation, d'un mouvement moléculaire produit par le phosphore, qui excite la vitalité, la nutrivité de la cellule osseuse (et des cellules des autres tissus), mais dont l'exagération ne tarde pas à développer, dans tous les organes aussi bien que dans l'os, un effet tout à fait contraire (nécrose, fragilité osseuse).

Emploi thérapeutique. On prescrit le phosphore dans le traitement de la *malaria*, des *exanthèmes chroniques*, des *névralgies*, de la *neurasthénie* sous toutes ses formes, de l'*impuissance virile*, des *anémies et* de la *chlorose*. Pourquoi combattre ces maladies, qu'on peut traiter d'une

façon efficace de tant d'autres manières, au moyen du phosphore, ce corps si éminemment dangereux, qu'on parvient si difficilement à doser? Quel médecin consciencieux prescrira jamais le phosphore comme emménagogue (LUNON), parce qu'il est un puissant abortif (ALLARD, HUSEMANN)? Non, s'il ne s'agissait que de ces indications, le phosphore, comme agent thérapeutique, mériterait, de l'avis de la plupart des médecins „la mort sans phrase".

Mais les avis changent totalement quand il s'agit de l'emploi du *phosphore dans le rachitisme.* Les expériences de WEGNER et les observations de KASSOWITZ n'ont-elles pas conclu à la spécificité du phosphore comme remède antirachitique, et STERNBERG n'a-t-il pas mis en relief l'effet remarquable de ce remède dans *l'ostéomalacie?* L'expérience et l'observation clinique se donnent ici la main. Le traitement phosphoré dans le rachitisme (et l'ostéomalacie) est rationnel, et qui se refuse à y croire est un arriéré, me dira-t-on. Et cependant... lisons et méditons le procès du Dr. X., de Paris, publié dans les Annales d'hygiène, 1891, p. 517. Ce procès lui fut intenté par les parents d'un enfant sain mais rachitique, âgé de 2 ans, auquel le Dr. X. avait fait prendre de l'huile de foie de morue phosphorée. L'enfant mourut au bout de 5 jours à la suite d'une intoxication par le phosphore. Le Dr. X. fut acquitté. Il n'avait pas commis d'erreur, les doses étaient parfaitement conformes aux règles de la Pharmacopée; mais quels ne seraient pas notre trouble et notre regret, si un pareil accident nous arrivait? N'oubliez pas d'autre part que le rachitisme est une *maladie d'évolution par excellence*, *qui*, non seulement *peut guérir* sans l'emploi d'aucun médicament, *sous l'influence d'une bonne diététique*, *du bon air*, *de bains salés*, etc., mais qui même, dans la majorité des cas, guérit plus facilement de cette façon que par l'usage du phosphore (COMBY). Rappelez-vous ensuite que si dans le rachitisme, à côté des mesures hygiéniques et diététiques, vous voulez recourir à des médicaments, vous trouverez dans „l'huile de foie de morue" une excellente graisse médicamenteuse et dans les „poudres de fer et de mercure" de nos Formules un remède non dangereux, fidèle et répondant à une indication par.aitement rationnelle. Pourquoi donc recourir au phosphore?

Mode d'administration et doses. A mon avis, il ne peut, en cas d'indication du phosphore, être question que *de l'administration interne.* Pour autant que je sache, l'éloge, fait par ROUSSEL, des avantages de l'injection hypodermique de phosphore n'a pas jusqu'ici trouvé un seul écho. Le phosphore qu'on utilise dans la pratique est, comme vous le savez, notre phosphore officinal ou phosphore blanc, se présentant sous forme de petits bâtons jaunâtres, luisants et plus ou moins transparents, dont la surface est souvent recou-

verte d'une fine pellicule blanche. Il se dissout *le mieux dans le sulfure de carbone*. Néanmoins Escherich, qui tenta d'utiliser cette solution dans la soi-disant *eau phosphorée de Hasterlik* (phosphore 10 mgr., sulfure de carbone 250 mgr., eau distillée 200 gr.) n'eut aucun succès d'imitation, à cause de l'odeur affreuse du CS_2. Le phosphore est soluble dans les huiles grasses et essentielles. Aussi presque tout le monde a-t-il adopté la manière de voir de Méhu et Soltmann, qui préconisent de partir toujours, dans la prescription du phosphore, de l'huile phosphorée (1 partie de phosphore sur 500 parties d'huile d'amandes). On a aussi recommandé des solutions de phosphore dans l'essence d'eucalyptus, le beurre de cacao, etc. Il y a lieu de veiller avec un soin minutieux à ce que *l'huile phosphorée constitue une solution parfaite et homogène de phosphore*, c.-à-d. que chaque fraction de l'huile renferme une quantité constante de phosphore et que pas un brin ni une particule n'échappent à la dissolution. En effet, *ces particules non dissoutes ou une couche nageant à la surface de l'huile présentent naturellement un très grand danger.*

Quant au *dosage*, voici ce que je conseille: Quiconque veut prescrire le phosphore ne peut recourir qu'à des *doses homœopathiques*, c.-à.-d. à des divisions et des sous-divisions du milligramme, pour qu'il ait la conscience bien nette de ne pas nuire. Notre Pharmacopée tolère 1 milligr. par prise comme dose maximale, c.-à-dire qu'elle conseille de commencer par $^1/_4$ de milligr. Elle tolère 5 milligr. par 24 heures, comme les Pharmacopées allemande, suisse, belge, russe, tandisque les Pharmacopées danoise et italienne ne permettent comme dose maximale que 3 milligr. par 24 heures. Jadis les différences entre les doses maximales admises par les différentes Pharmacopées étaient encore plus sensibles *et rien ne prouve plus l'inanité de toute notre posologie* que cette divergence officielle des opinions à propos du dosage d'un élément simple comme le phosphore, identique à lui même dans les différentes contrées de l'univers.

De nos jours — chose remarquable — dans le traitement du *rachitisme* le produit préféré est l'huile de *foie de morue phosphorée* (qu'on prépare le mieux en ajoutant 5 gr. d'huile de phosphore à 95 gr. d'huile de foie). J'appelle ce fait remarquable parce que, comme je vous le rappelais encore tantôt, l'huile de foie de morue à elle seule déjà est capable de rendre d'excellents services dans le rachitisme (II, p. 407) et que même Trousseau croyait que l'action de l'huile de foie de morue était due au phosphore mis en liberté sous l'influence de la putréfaction des foies. Aussi aux enfants rachitiques qui ne supportaient pas ou supportaient mal l'huile de foie de morue, il recommandait l'em-

ploi, comme succédané de celle-ci, de tartines enduites de beurre ainsi composé:

Butyri recentissimi . .	300 gr.	Chlorureti natrici . . .	5 gr.
Iodeti kalici.	150 mgr.	Phosphori	10 mgr.
Bromureti kalici . . .	500 „		

Ce beurre — beurre de TROUSSEAU — représentait la dose de 3 jours. On l'a recommandé de nouveau, il y a quelque temps, pour remplacer l'huile de foie de morue phosphorée.

Mon *antipathie pour le phosphore* ne résulte pas tant de sa grande toxicité que de la difficulté de le doser convenablement et de le dispenser sous une forme liquide qui garde jusqu'au bout sa composition identique. Ceux qui prisent si fort la vertu curative du phosphore ne peuvent, à mon avis, se soustraire à la tâche de scruter si le phosphore *rouge*, *amorphe*, le soi-disant *phosphore non toxique*, ne peut remplacer comme agent thérapeutique le phosphore blanc, métalloïdique. D'ailleurs ce phosphore rouge n'est pas anodin d'une façon absolue, comme l'a démontré NASSE depuis 1885. Chez les animaux qui, après quelques jours de santé en apparence normale, succombent à l'injection intraveineuse de phosphore rouge, on trouve manifestement la dégénérescence graisseuse du foie, etc. THORNTON a publié en 1894 une plaidoirie en faveur de l'*emploi thérapeutique du phosphore amorphe*. Il prescrit ce dernier à des doses de 6 à 200 mgr., mais des recherches systématiques relatives à ce sujet sont encore des „desiderata".

Dans ces dernières années des médecins anglais et américains ont vanté *à la place du phosphore*, recommandé surtout comme aphrodisiaque par BOUCHARDAT, *l'acide phosphoreux et hypophosphoreux*. Celui-ci aurait notamment donné des succès(?) dans l'impuissance virile: je n'ai pas pu me procurer des renseignements exacts relatifs aux doses et au mode d'administration. Par contre le *phosphure de zinc*, *Phosphidum zinci*, $Zn_3 Ph_2$, est officinal dans les Pharmacopées anglaise et américaine; certains praticiens le donnent sous forme de pilules, aux mêmes doses que le phosphore, contre les névralgies, le zona.

Tout comme à l'article arsenic j'ai parlé de l'hydrogène arsénié, je dois dire ici quelques mots à propos de l'*hydrogène phosphoré*. Il possède la propriété d'exercer sur le système nerveux central une influence dépressive remarquable; il attaque énergiquement les poumons et produit sur l'organisme le même effet que le phosphore très finement divisé. (SCHULZ). Il ne paraît pas posséder le pouvoir destructif du sang, qui revient à un très haut degré à l'hydrogène arsénié.

Je m'arrête en dernier lieu au *traitement de l'intoxication phosphorée*. Aujourd'hui que nous connaissons la sonde gastrique et le

lavage de l'estomac, nous ne nous adressons plus en pareil cas à un vomitif comme le sulfate de cuivre. Dès que l'estomac est vidé et lavé, nous recourons aux antidotes. C'est d'abord *l'essence de térébenthine ozonisée ou l'huile de térébenthine rectifiée.* Beaucoup d'auteurs, entre autres Roessingh, l'ont expérimentée avec succès sur les animaux. Cette huile devrait former avec le phosphore un acide térébenthino-phosphorique. Mais, d'après Thornton, l'espèce d'huile, qui forme ce produit n'est plus trouvable, car aucune de celles qu'il put se procurer ne donna la combinaison en question. Viennent ensuite *l'eau oxygénée* et surtout le *permanganate de potasse*, recommandé de divers côtés avec instance, que nous avons déjà appris connaître comme antidote du phosphore (I p. 364, II p. 456). Cependant cet antidote tant vanté, mis dans la balance, a été également trouvé trop léger (v. Jaksch, Thornton, Lanz). Je suis d'avis, vu que l'intoxication phosphorée, tant aiguë que chronique, produit une accumulation intensive de produits acides dans le sang et les tissus, qu'il y a lieu d'insister sur le traitement par le bicarbonate de soude plus qu'on ne l'a fait jusqu'ici, malgré que Magitot ait déjà en passant appelé l'attention sur ce fait.

SOIXANTE-SIXIÈME CONFÉRENCE.

Iodiques. Iodures alcalins en général.

Rôle des iodures alcalins et de l'iode parmi les altérants.

I. *Iodures alcalins.* Propriétés physico-chimiques. Propriété organodécursive et organodépositoire. Séjour prolongé de I dans l'organisme. Circulation gastro-salivaire et autres circulations. Rétention de I par les glandes salivaires, les reins, les poumons, etc.

Altérabilité et décomposition des iodures alcalins dans l'organisme. Décomposition dans le „milieu intérieur" non prouvée. Expériences de Binz, Gaglio, Issersohn, Normi-Kendam. Manière de se comporter de l'iodure de lithium. Expériences avec l'iodure de méthyle non probantes. Décomposition des produits iodés à la surface des muqueuses et de la peau sous l'influence des bactéries, d'une réaction acide, iodates, etc. Sensibilité individuelle vis-à-vis de I libre. Fréquence et symptômes de *l'iodisme aigu: coryza, oedème des paupières, laryngite, oedème des poumons, etc. etc.* Affections cutanées dans l'iodisme. Rareté des affections des muqueuses du tractus intestinal et de l'appareil génito-urinaire. *Prophylaxie et traitement de l'iodisme.* Propreté. Traitement par les alcalins. Purgatifs.

Action éloignée *après résorption* d'iodures alcalins circulant dans le sang. Expériences avec l'iodure de sodium. *Diminution de la pression sanguine*, convulsions, oedème pulmonaire après injection intraveineuse de solutions concentrées. Actions salines. *Effets semblables après injection intraveineuse de solutions concentrées de sucre et de NaCl.* Diminution de la pression sanguine comme conséquence d'une action lymphagogue (Henrijean et Corin). Influence de NaI sur le nerf dépresseur, le vague, le sympathique (Barbera, Cyon) pouvant s'expliquer également par l'effet de la déshydratation et de l'action saline. Influence des iodures alcalins sur les échanges résultant avant tout de l'action saline.

La synthèse d'albumines iodées, d'acides amidès etc. après usage d'iodures alcalins considerée en rapport avec l'hypothèse d'une décomposition et en rapport avec l'état du ClNa et des bromures alcalins à l'intérieur de l'organisme.

Messieurs. Parmi les altérants inorganiques, il me reste à vous parler des iodiques c. à. d. des sels alcalins de l'iode et de l'iode lui même. Je les ai séparés des altérants directs et les ai rangés dans le groupe des *altérants indirects* (III, p. 96), parce que nous ne connaissons pas de faits expérimentaux démontrant que des faibles doses d'iodiques soient capables d'agir d'une manière favorable et

directe sur les échanges nutritifs. Cette division, comme toute division systématique, présente cependant des désavantages manifestes. Pratiquement les sels d'iode et de mercure forment un même groupe. Ils sont tous les deux des remèdes antisyphilitiques. Au point de vue pharmacothérapeutique, on peut considérer tous les deux jusqu'à un certain degré comme des adéniques sécrétoires d'égale valeur. Tous les deux possèdent de propriétés lymphagogues et favorisent la circulation du courant humoral, de telle sorte qu'il semble peu naturel de séparer ce qui doit être rassemblé. Toutefois la séparation se légitime par le fait que les iodures alcalins, qui à tant d'autres points de vue réalisent le même effet thérapeutique final que les sels de mercure, sont incapables d'exercer chez l'homme normal un effet favorable sur le sang et sur le poids du corps comme les sels de mercure. Notons encore qu'ils ne favorisent pas l'ostéogenèse comme l'arsenic et le phosphore; qu'ils ne parviennent pas à déterminer des processus antibiotiques et dysbiotiques identiques ou ressemblant à ceux produits pas les altérants directs. Sous leur influence le résultat thérapeutique final ne s'obtient que par une voie indirecte, en favorisant le courant des liquides dans le milieu intérieur, par le drainage des substances accumulées, qui exercent une influence néfaste sur les processus moléculaires normaux s'opérant au sein des cellules et des agrégats cellulaires. Mais d'un autre côté le courant des liquides, les tissus et les cellules sont à tel point sensibles à l'influence des iodiques que ceux-ci, seuls parmi les lymphagogues adéniques sécrétoires, ont droit à une place parmi les altérants.

Dans l'exposé relatif aux iodiques, je place en premier lieu les iodures alcalins. *L'iode*, que nous avons déjà recontré et étudié au chapitre des désinfectants agissant par oxydation indirecte (I, p. 382 etc.), s'emploie avant tout comme médicament *irritant*, *dérivant*, *révulsif*. On n'est autorisé à le ranger parmi les résolutifs et altérants que parce qu'il subit sur place la transformation en iodure alcalin. Les iodures alcalins sont des altérants comme tels; l'iode ne le devient qu'en seconde instance, parce qu'il se transforme en iodure alcalin. Il faut donc donner la préséance à ces derniers.

I. Iodures alcalins. Les iodures alcalins, dont *l'iodure de potassium* (iodetum kalicum) et *l'iodure de soude* (iodetum natricum) sont les répresentants officinaux, appartiennent à la série *des corps inorganiques les plus solubles* inscrits dans notre Pharmacopée. Ils se dissolvent dans l'eau dans la proportion de 1 sur 1. Leurs solutions, *quelle que soit leur concentration*, *ne précipitent pas l'albumine*, et le globule rouge du sang est doué vis-à-vis d'eux d'imperméabilité (Grijns). Ils se caractérisent surtout par une *grande diffusibilité*. Ils passent en effet au bout de peu de temps du lieu

d'application dans le courant humoral et font partie du milieu intérieur liquide au milieu duquel se trouvent les cellules. Trente à quarante secondes après l'injection intraveineuse, on peut reconnaître *l'iodure alcalin* dans *la salive* (Claude Bernard). Chez l'homme normal, on retrouve avec une égale facilité l'iode dans la salive 6 à 7 minutes après qu'on a introduit de l'iodure de potassium par la voie gastrique ou rectale (Strauch, Backziewicz). Les iodures alcalins ne renient pas un instant leur caractère organodécurseur. Ils passent tout d'abord dans la *salive*, puis très rapidement dans *l'urine*, dans la *sueur*, dans les *sucs digestifs* (peu dans le suc gastrique, quand on empêche d'avaler la salive), dans le *lait*, le *mucus nasal*, les larmes (songez à ce que nous avons dit III, p. 123, 124, de l'administration interne de l'iodure de potassium concurremment avec l'insufflation de calomel dans l'oeil), dans les *sécrétions de l'appareil génito-urinaire.* Rosenbach et Pohl ont soutenu que les *exsudats* et les *liquides des cavités articulaires* font une exception à cette règle, mais Leuch et Devoto ont montré, et nous également à diverses reprises dans le laboratoire pathologique avons pu constater le fait, qu'un examen chimique insuffisant de ces liquides, riches en albumine, avait induit en erreur. *Sous l'influence de doses relativement modérées d'iodure de potassium, les cendres des exsudats tant séreux que purulents renferment manifestement des iodures alcalins.*

Nous savons depuis longtemps que, *malgré leur grande diffusibilité, les iodures alcalins font un long séjour à l'intérieur de l'organisme.* Monnikendam réussit notamment à retrouver encore après 5 jours de l'iode dans l'urine d'un lapin auquel il avait fait une injection hypodermique de 100 mgr. d'iodure de lithium. Ce séjour prolongé des iodures alcalins dans l'organisme résulte avant tout de la circulation gastro-salivaire (Bernard). Les iodures éliminés par la salive sont de nouveau déglutis, arrivent avec la salive dans l'estomac et l'intestin, repassent de là dans le sang, sont rééliminés par la salive, etc. (I, p. 129). Ils participent aussi probablement à la *circulation gastro-hépatique.* Peiper, en effet, a décelé les iodures alcalins dans *la bile.* Il est de même probable qu'ils ne sont pas étrangers à la *circulation hémato-entérique.* De plus il est établi qu'ils sont *retenus par certains organes.* Tout d'abord, nous savons depuis longtemps que deux, trois semaines même après administration d'une prise unique d'iodure, on trouve encore de l'iode dans les glandes salivaires (Bernard). En outre, comme nous l'a appris la remarquable découverte de Baumann, dans la *glande thyroïde* l'iode se dépose sous forme d'une combinaison organique. En traitant de la glande thyroïde au chapitre des „hématiques albumineux toniques" nous avons cru pouvoir ranger parmi les fonctions de cette glande la fixation des combinaisons de l'iode circulant dans le sang (II, p.

429, 432). Récemment encore v. CYON a défendu avec chaleur cette idée. Citons encore, comme possédant une grande affinité pour les iodures alcalins, les *reins* et les *poumons*. Ce fait ressort avec évidence des recherches très intéressantes, instituées par HEUBEL afin de déterminer le degré d'intervention des divers organes dans la résorption et la fixation des combinaisons de l'iode (il ne fait pas mention de la glande thyroïde, à laquelle à ce moment personne n'avait encore songé). A l'autopsie des animaux auxquels on a administré de l'iode, on retrouve l'iode en plus grande quantité dans les glandes salivaires, les reins et les poumons que dans le foie, la rate, les ganglions lymphatiques et les muscles. Le pancréas et le cerveau ne fixent presque pas d'iode, à tel point que dans le cerveau notamment on ne parvient pas à démontrer avec certitude la présence d'iode. HEUBEL démontra en outre que cette fixation est en relation avec *les propriétés physico-chimiques des organes*. En effet, quand on injecte une solution tiède d'iodure de potassium dans les grandes artères d'un animal qui vient de mourir, on retrouve identiquement la même distribution de l'iode que quand on injecte cette solution dans le sang d'un animal vivant.

Les effets physiologiques et surtout thérapeutiques si remarquables des iodures alcalins ainsi que le fait que les effets curatifs, que l'on croyait devoir attribuer d'abord exclusivement à l'iode comme tel, peuvent être également obtenus par les iodures alcalins et notamment par l'iodure de potassium, ont soulevé depuis bien des années le problème de *la décomposition des iodures alcalins* au sein de l'organisme animal. Or, cette décomposition dans l'organisme animal, c.-à-d. dans le *milieu intérieur*, dans les liquides des organes et des tissus qui ne se trouvent pas à la surface — à l'extérieur de la peau ou de la peau invaginée (les muqueuses) — paraît très *invraisemblable* et *n'a pu être démontrée jusqu'ici*. Cependant plusieurs auteurs l'admettent et se basent encore à l'heure actuelle sur cette décomposition pour interpréter l'action des iodures alcalins. Même les expérimentateurs qui ont étudié en tout dernier lieu l'action physiologique des iodures alcalins (CORIN et HENRIJEAN) n'hésitent pas à admettre cette décomposition comme prouvée. Voyons sur quelles bases repose cette conviction.

Elle prend sa source tout d'abord dans un fait chimique, mis en lumière par STRUVE, à savoir qu'une solution très diluée d'iodure de potassium ne se décompose pas sous l'influence de l'eau oxygénée, sinon en présence de l'anhydride carbonique. KÄMMERER et BINZ pensent qu'un pareil phénomène se passe aussi dans l'organisme vivant, où l'oxygène ordinaire joue le rôle du peroxyde d'hydrogène. Ils n'hésitèrent pas à produire à l'appui quelques formules, qu'ils retirèrent plus tard comme n'étant pas tout à fait conformes

à leur hypothèse. La formule définitive adoptée par Binz est la suivante:

$$KI + H_2O + CO_2 = KHCO_3 + HI$$
$$2\,HI + O = H_2O + I.$$

Cette formule sert à élucider l'hypothèse que la combination des éléments dans la molécule IK peut devenir tellement instable, sous l'influence de CO_2, que l'accès de l'oxygène suffit pour mettre l'iode en liberté.

Avant tout cependant il s'agit de *fournir la preuve* que *la cellule vivante provoque une décomposition de cette espèce*. Si l'on mélange du jus provenant de protoplasme frais (laitue) avec une solution diluée d'iodure de potassium saturée d'anhydride carbonique, on voit l'iode mis en liberté colorer la fécule en bleu. Mais si l'on emploie dans les mêmes conditions du jus provenant d'un protoplasme, qui a été tué auparavant, l'iode n'est plus mis en liberté (Binz). Les recherches de Gaglio indiquent que dans l'expérience citée la chlorophylle seule est en jeu: le protoplasme vivant est incapable de libérer le I de IK. Binz, il est vrai, a essayé d'écarter cette objection en prétendant qu'on ne peut expérimenter avec du protoplasme renfermé dans les membranes cellulaires, mais tout son raisonnement n'apporte aucune nouvelle preuve en faveur de l'exactitude de son hypothèse. Binz croit avoir trouvé cette preuve dans le fait que le *mycoderma aceti* met l'iode en liberté en présence de l'iodure de potassium acidifié. Mais il n'a pas prouvé jusqu'ici que c'est à cette moississure vivante elle même et non aux composés acides qui se trouvent dans la solution, qu'il faut attribuer la mise en liberté de l'iode.

Les expériences de Kletzinsky et Bill, *relatives à la différence du temps que mettent à s'éliminer les deux éléments composants* (*I et K*) *de l'iodure* (*et du bromure*) *de potassium, ont* une importance autrement grande que ces réactions in vitro instituées avec des sucs de plantes végétales; elles s'adressent en effet à l'organisme animal lui-même. Ainsi chez l'homme une prise par ex. de 1 ou 2 gr. d'iodure (ou de bromure) de potassium augmente *le chiffre des sels de potassium*, éliminés par l'urine pendant les premières 24 heures, d'une telle manière *que tout l'excédant de K introduit avec l'iodure semble être éliminé*, tandis que durant le même temps il n'y a guère que 60°/₀ d'iode qui quitte l'organisme par la voie urinaire.

Peut-on de là conclure sans plus ni moins, comme l'a fait Bunge, que l'iodure de potassium a été décomposé au sein de l'organisme, ou plutôt qu'il s'est fait une double décomposition entre l'iodure de potassium et le chlorure de sodium *amenant la transformation de l'iodure de potassium en iodure de sodium et celle du potassium en chlorure de potassium*? Pas le moins du monde. Les re-

cherches faites sur les chlorures nous ont appris que tous *les sels facilement diffusibles* qui s'éliminent par le rein *entraînent d'autres sels alcalins*. Or, comme nous ne connaissons aucun signe certain auquel on pourraît reconnaître dans l'urine le K qui dérive du KI ingéré dans l'estomac, on ne peut mettre le surplus de sels de potassium éliminés après usage d'iodure de potassium exclusivement sur le compte de ce dernier. Ce serait en effet agir de la manière la plus arbitraire, si l'on ne prenait pas en considération les sulfates, les phosphates et les chlorures de potassium qui ont été entraînés en même temps avec l'urine. Aussi, à mon avis, ISSERSOHN a suivi la bonne voie quand, voulant étudier le parallélisme de l'élimination des deux éléments constitutifs d'un iodure alcalin, il s'adressa à un sel dont l'*élément alcalin lui-même est étranger à l'organisme. L'iodure de lithium*, par exemple, répond à cette condition. Or les expériences qu'ISSERSOHN institua au moyen de ce sel lui semblaient démontrer d'une façon nette que les iodures en général et notamment l'iodure de lithium se décomposent dans le milieu intérieur.

Mais le Dr. MONNIKENDAM, qui dans le laboratoire de pathologie répéta les expériences d'ISSERSOHN, arriva à un résultat tout à fait opposé. Partant du fait, facile à contrôler, qu'on peut déceler aisément l'iode de l'iodure de lithium même dans la proportion de $^2/_{100}$ mgr. et le lithium encore dans une proportion cinq fois moindre ($^1/_{1000}$ mgr.), il put démontrer dans ses expériences sur les lapins auxquels il avait fait une seule injection hypodermique d'iodure de lithium, que l'élimination des traces de lithium précède en général celle de l'iode. Puis durant un temps assez long (2—5 jours) on put déceler facilement dans l'urine les deux principes constituants. A la fin de l'élimination on put découvrir durant quelques jours encore de légères traces de lithium, alors qu'il n'y avait plus d'iode à trouver dans l'urine. Le cours de l'élimination était donc tel qu'il fallait s'y attendre *dans le cas d'élimination de l'iodure de lithium non décomposé*, eu égard à la différence dans la sensibilité de réaction de l'iode et du lithium. On ne peut donc de ces expériences *déduire la moindre preuve en faveur de la décomposition des iodures alcalins.*

Les expériences instituées par ISSERSOHN au moyen de corps organiques iodés, notamment de l'iodure de méthyle, qu'il fit respirer par le lapin et le chien, n'ont aucune signification. L'iodure méthylique, prétendait-il, se décompose dans l'organisme, car après qu'il a été inhalé, on trouve manifestement des iodures alcalins dans l'urine. Mais MONNIKENDAM démontra que l'iodure de méthyle cède déjà son iode quand on y fait passer de l'air à la température de la chambre ou de l'organisme. Les animaux res-

pirent donc tout simplement des vapeurs d'iode parallèlement à l'iodure de méthyle.

Vous le voyez donc, Mrs., toutes les preuves qu'on a apportées en faveur de la décomposition *des iodures alcalins dans le milieu intérieur*, examinées l'une après l'autre, ont été trouvées insuffisantes. Je n'hésite donc à considérer *l'hypothèse*, *d'après laquelle les iodures abandonnent dans le milieu intérieur aux organes et aux tissus de l'iode libre, comme une supposition tout à fait gratuite.*

Par contre, on ne peut mettre un *instant en doute la décomposition des iodures qui se trouvent sur les surfaces externes du corps, peau et muqueuses*, soit qu'ils y sont apportés du dehors, soit qu'ils y sont éliminés par la voie sanguine. Et, en effet, les circonstances sont ici tout à fait autres que dans le milieu intérieur. Les humeurs du milieu intérieur sont des solutions aqueuses complexes de différents sels et de matières colloïdes; ils sont à l'état normal dépourvus de microbes, ne sont pas soumis à l'influence de l'air et de la lumière et possèdent une réaction nettement alcaline. Les liquides sécrétés par la peau et les muqueuses sont, au contraire, des solutions aqueuses plus simples, renfermant toujours de nombreux microbes; ils subissent l'influence directe de l'air et de la lumière et ont le plus souvent une réaction acide. Eh bien! nos leçons de chimie nous ont appris que les solutions d'iodure de potassium, soumises à l'air et à la lumière, se colorent en jaune pâle, c.-à-d. renferment après quelque temps de l'I libre. Vous savez aussi que, même sous l'influence d'un acide organique dilué, l'I de l'iodure alcalin est instantanément mis en liberté, du moment que la solution renferme ne fût ce qu'une trace *d'iodate*. *L'iodate* agit dans ces conditions comme agent oxydant, d'après la formule:

$$2\,NaI + NaIO_3 + 3(H_2SO_4) = 6\,I + 3\,Na_2SO_4 + 3\,(H_2O).$$

J'ai mis dans cette éprouvette une solution d'iodure de sodium pur additionnée d'une faible proportion d'iodate de sodium et d'amidon, et vous voyez apparaître instantanément la belle couleur bleue de l'iodure d'amidon, quand j'y ajoute une couple de gouttes d'acide sulfurique dilué. Par conséquent, l'iode d'une solution chimiquement pure d'iodure de potassium se trouvant sur la peau, sur les muqueuses, sera mis en liberté si le liquide sécreté renferme simultanément une trace d'iodate et une certaine proportion d'acide libre.

On peut admettre, sans crainte d'objection, que dans les solutions d'un iodure alcalin riches en bactéries les conditions sont on ne peut plus favorables à la formation d'un iodate. Si l'on ajoute une solution chimiquement pure d'iodure de potassium à de l'urine tout-à-fait claire, acide, à peine émise, et qu'on l'expose le mélange à l'air et à la lumière, on y trouve de l'iodate après 2 à 3 heures. La proportion d'iodate continue ensuite à

s'élever pour diminuer après 2—3 jours et pour disparaître lorsque l'urine commence à subir la putréfaction (QUAEDVLIEG). D'ailleurs la vie des bactéries s'accompagne partout de processus d'oxydation et de réduction. Or, on rencontre des bactéries en trop forte proportion sur la peau, sur la muqueuse du nez et de la bouche, pour ne pas comprendre aisément la formation à ce niveau d'iodate, et parallèlement, en cas de présence éventuelle d'un acide, la mise en liberté de I. Dans l'état actuel de la science, il n'est plus besoin de *recourir à la présence de nitrites* (MEISSNER, SARTISSON), dans la salive (et le mucus nasal) dérivant des nitrates de l'alimentation végétale sous l'influence des bactéries (RÖHMANN), ni *l'intervention de l'ozone* (BUCHHEIM, SCHÖNLEIN), pour comprendre la mise en liberté de l'iode sur la peau et les muqueuses d'individus qui ont pris de l'iodure de potassium.

A l'aide de l'interprétation que nous venons de donner, on comprend que dans la grande majorité des cas nous pourrons constater, après l'usage d'un iodure alcalin, des manifestations du côté de la peau et des muqueuses, qui trouvent leur origine dans des traces d'I libre L'intensité des phénomènes sera d'autant plus marquée que des quantités plus grandes d'I seront mises en liberté. L'intensité de cette mise en liberté dépendra à son tour 1° de la quantité d'iodures qui se trouvent à la surface de l'organisme (celle-ci est tributaire de la quantité d'iodure employée et de celle éliminée par les reins) et 2° de la quantité d'acides et de microbes qui se trouvent à la surface de la peau et des muqueuses. De plus il faudra tenir compte surtout de la sensibilité individuelle de la peau et des muqueuses. *L'iode et surtout l'iode à l'état naissant constituant une substance irritante, phlogogène*; l'inflammation déterminée par une quantité donnée d'iode montrera des degrés et des formes différentes d'après que le tissu irrité possédera une résistance plus ou moins grande. L'iode mis en liberté pourra donc, d'après les circonstances, produire une *inflammation érythémateuse*, *séreuse*, *hémorragique-exsudative*, *purulente* et même *infiltrante* ou *nécrotique*. Aussi le syndrome qu'on appelle *iodisme* est constitué, à part les symptômes se manifestant du côté du tube digestif et des échanges organiques dont nous parlerons plus loin, par une série de *processus inflammatoires, siégeant sur les muqueuses du nez et de la bouche et sur la peau et déterminés par l'iode libre*. En faveur de cette manière de voir plaident les observations de BRIQUET et d'une série d'autres médecins, d'où il *résulte que des phénomènes légers*, *insignifiants d'iodisme surviennent dans 75°/$_0$ des cas*, que par contre les *phénomènes plus graves ne se produisent que dans 16°/$_0$ de cas* et que dans ces cas graves l'évolution dépend de *l'individualité* ainsi que de la *quantité et de la nature de l'alcali employé* (*les iodures de potassium*, *d'am-*

monium, *de strontium*, se décomposent plus facilement et provoquent relativement plus vite de l'iodisme que les *iodures de sodium et de rubidium*). On ne peut a priori prédire avec certitude quoi que ce soit touchant la susceptibilité individuelle; toutefois on a le droit d'admettre que les personnes présentant de l'éréthisme nerveux et ayant la peau mince et fine possèdent une sensibilité plus grande que les phlegmatiques (SZADEK), et aussi que les individus faisant bien la toilette de la peau, de la bouche et du nez sont, ceteris paribus, beaucoup moins exposés à l'iodisme que ceux dont la peau, les muqueuses de la bouche et du nez et leurs annexes sont déjà le siége de troubles ou de processus maladifs. Ce n'était donc pas à tort, que nous avons affirmé antérieurement que les effets, *qu'on rassemble sous le nom d'idiosyncrasie vis-à-vis des iodures alcalins*, ne sont au fond, que des exagérations anormales de processus qui se présentent également chez l'homme normal. (I p. 145).

Si nous *analysons* maintenant les *phénomènes* susdits *de l'iodisme*, de la soi-disant idiosyncrasie, nous retrouvons, comme symptôme le plus fréquent et s'expliquant par la présence en cet endroit de nombreuses bactéries, *les affections de la muqueuse nasale.* Nous appelons rhume iodique, *coryza iodique*, une inflammation tantôt légère, tantôt plus forte de la muqueuse nasale, qui est rouge et gonflée et sécrète de grandes quantités de mucus séreux, accompagnée d'éternuement, d'une légère inflammation catarrhale de la conjonctive, d'un flux de larmes, d'une sensation de pression intracrânienne, surtout au niveau du sinus frontal, et d'une face bouffie — en un mot un ensemble de symptômes tels que nous les observons dans la rhinite ordinaire „a frigore". On voit quelquefois survenir des épistaxis, des processus ulcéreux de la muqueuse nasale (LEWIN).

Fréquemment le coryza iodique se complique *d'inflammation des muqueuses d'organes voisins* et des parties plus inférieures de *la muqueuse de l'appareil respiratoire.* Mais ces inflammations ne sont pas toujours reconnues comme symptômes d'iodisme, parce que de temps à autre le coryza iodique n'est que fort peu développé. Signalons en tout premier lieu la conjonctivite, déjà décrite par RICORD, accompagnée de l'inflammation du sac et du canal lacrymaux (dacryocystite), qui peut déterminer *un oedème tellement fort des paupières et de la peau ambiante*, qu'il simule le tableau de *l'érysipèle* bulleux. Encore dans le courant de cette année universitaire j'ai eu dans mon service, parmi les malades entrés depuis un ou deux jours, que donc je n'avais pas encore pu examiner personnellement, un cas pareil chez une jeune fille de 21 ans, que je n'eus pas l'heur de diagnostiquer de prime abord. Je crus, en effet, avoir affaire à une affection érysipélateuse de toute la

paupière droite et de la peau environnante, s'accompagnant d'augmentation de température, de somnolence, de fatigue et de céphalalgie. Le lendemain l'affection parut s'étendre à l'oeil gauche. Mais à ce moment on eut l'explication du phénomène. La malade était entrée le 13. Mon chef de clinique, qui n'avait constaté chez elle que quelques symptômes de rhumatisme chronique, lui prescrivit une mixture à l'iodure de potassium. Elle en prit 2 cuillerées le 13, mais le 14 après avoir pris 4 cuillerées, elle fut prise à midi de céphalalgie, de douleur à la tempe droite et à l'angle de l'oeil droit. Je la vis le 15 et c'est alors que je constatai une forte conjonctivite, accompagnée d'un oedème inflammatoire de la peau. Le développement de cette conjonctivite iodique n'avait nécessité que la dose de 750 mgr. L'oreille est rarement atteinte (LEWIN), mais quelquefois on voit survenir le gonflement des *parotides*, qui simule la *parotidite* (RIEDER). On constate même comme symptôme de l'iodisme la névralgie du trijumeau (WEBSTER).

On voit, avec une fréquence relative, *des inflammations aiguës de la muqueuse respiratoire* située plus bas que le nez et la cavité pharyngonasale. Parmi les affections de l'appareil respiratoire provoquées par l'iodisme, il faut signaler la *laryngite*, avec ou sans *aphonie*, la *trachéobronchite* et la *bronchite* s'accompagnant de crachats *muqueux*, quelquefois *sanguinolents* et dans quelque cas même *d'hémoptysie*. La dyspnée, qu'on observe dans ces cas, a fait souvent et à juste titre parler *d'asthme iodique*. Mais le symptôme le plus dangereux est *l'oedème de la glotte*, déjà observé par FOURNIER et récemment décrit à nouveau par GROENOW, STANKOWSKI, un vrai *oedème inflammatoire* de la fente glottique, accompagné de respiration difficile, d'angoisse, de dyspnée, de gonflement et d'infiltration intenses de la muqueuse, qui a quelquefois provoqué la mort et a fait recourir souvent à la trachéotomie. On peut provoquer expérimentalement chez les animaux *l'oedème pulmonaire* par injection intraveineuse d'iodures alcalins et surtout d'iode dissous dans un iodure alcalin (ZEISSL, CORIN et HENRIJEAN) et, chez l'homme, on aurait également de temps en temps observé l'oedème pulmonaire comme conséquence de l'iodisme (ZEISSL).

Au premier plan du syndrome de l'iodisme, à côté des affections des muqueuses de l'appareil respiratoire et des parties contigues à celles-ci, se trouvent les *affections cutanées*. Ce sont toujours des inflammations qu'au point de vue pratique on peut, avec LEWIN, ramener à: 1°. *l'érythème iodique*, qui a une distribution diffuse ou limitée à certaines régions; 2°. les *exanthèmes papuleux*, parmi lesquels on compte la *papule iodique*, *l'urticaire papuleux* et surtout *l'acné iodique*. Cette dernière *éruption* est une des manifestations cutanées les plus fréquentes, relativement les moins gênantes, de l'iodisme. Elle présente un intérêt particulier pour le pharmaco-

thérapeute, parce qu'on parvient toujours à démontrer dans le contenu des pustules la présence d'iodures alcalins (ADAMKIEWICZ). Les formes rares de *dermatite tubéreuse* (WALKER), qui simulent à s'y méprendre *l'érythème noueux*, le *furoncle*, et même le *mycosis fongoïde* (ROSIN), appartiennent à ce groupe. Viennent ensuite 3°. les *exanthèmes vésiculeux*, comprenant l'eczéma iodique, l'urticaire et le pemphigus (HALLOPEAU), et enfin 4°. la forme hémorragique ou *purpura iodique*, déjà décrit par CULLEN et RICORD. Il est évident qu'on peut rencontrer ici toute espèce de combinaisons d'affections cutanées et parmi les cas intéressants se rapportant à ces combinaisons il faut signaler, entre autres, le cas publié par BROES VAN DORT. Les exanthèmes cutanés s'accompagnent naturellement souvent de démangeaisons, de douleurs violentes, etc., et il n'est pas nécessaire d'entrer dans des détails explicatifs relativement à l'observation de FEIBES, qui chez un homme hémiplégique vit survenir l'exanthème iodique exclusivement sur la peau du côté paralysé.

L'iode libre s'élimine assez rarement par les muqueuses de l'appareil digestif – de l'estomac et du tractus intestinal. L'acide chlorhydrique fait valoir au niveau de l'estomac son action bactéricide et là où, au niveau de l'intestin, les bactéries ont les coudées franches, la réaction est alcaline. Or, pour que de l'iode soit mis en liberté aux dépens des iodures, il faut la réalisation simultanée des deux conditions suivantes: la présence d'un acide libre et celle de microbes vivants. D'ailleurs au niveau de l'estomac il ne pourrait se former tout au plus que de *l'acide iodhydrique.* On a discuté beaucoup sur la question de la formation de cet acide après l'usage des iodures alcalins et ce débat a donné lieu à bien des expérimentations (KÜLZ, DRECHSEL). Mais les expériences de NENCKI, conduites avec beaucoup de soin, ont clairement fait ressortir que l'introduction d'un iodure alcalin dans l'estomac ne peut conduire tout au plus qu'à la formation de traces d'acide iodhydrique.

L'iode ne se libère non plus que rarement aux dépens de l'iodure alcalin au niveau des muqueuses de l'appareil génito-urinaire. Sur le chemin suivi par l'urine pour être excrétée, il n'existe généralement pas de bactéries vivantes. Sur la muqueuse de l'appareil génito-urinaire de la femme, avant que l'urine ne s'échappe, les bactéries peuvent faire valoir leur influence. Mais la réaction y empêche la mise en liberté de l'iode libre. Cependant on a quelquefois observé des *uréthrites* et des inflammations de la muqueuse du vagin, etc., après l'usage de l'iodure de potassium.

Il me semble y avoir un intérêt pratique à faire suivre aussitôt ces considérations de l'examen de la question suivante: quels sont les moyens *préventifs* et quels les moyens *curatifs* de ces symptômes c.-à-d. de *l'iodisme aigu?* La pratique a établi, et le fait s'explique

aisément, que l'iodisme peut se présenter d'une façon tout-à-fait imprévue, malgré les précautions les plus minutieuses. En effet, l'iodisme aigu ne dépend pas seulement de la mise en liberté d'une proportion plus ou moins forte d'iode, *mais également de la plus ou moins grande sensibilité individuelle vis-à-vis de l'iode.* Or, certains individus présentent cette sensibilité à un très haut degré, à tel point que des quantités minimes, administrées seulement une ou deux fois, peuvent donner lieu aux phénomènes toxiques les plus sérieux, qui ne s'amendent quelquefois qu'après plusieurs semaines. Il résulte de ce que nous avons dit précédemment que *les moyens de prévenir l'iodisme aigu* après l'usage des iodures alcalins sont la *propreté* et la *toilette de la peau.* Il faut mettre tout en oeuvre pour que, au niveau des muqueuses et de la peau, par où l'iodure est administré ou s'élimine, le nombre des bactéries soit faible et la réaction nettement alcaline. Je me rallie donc tout-à-fait à la manière de voir de Röhmann, qui pour éviter l'iodisme après l'usage interne des iodures alcalins, recommande de se gargariser, de se laver la peau et de se doucher le nez *avec des solutions de bicarbonate de soude.* On aura soin, chez les malades auxquels on a l'intention d'administrer les iodures alcalins, de faire l'inspection des cavités buccale et nasale, ou plutôt encore on leur recommandera de se rincer très bien la bouche avant chaque prise d'iodure, soit avec de l'eau fraîche et pure, soit avec une solution diluée de bicarbonate de soude et de répéter même le rinçage chaque fois qu'ils ont avalé le remède. Il n'est pas nécessaire de prescrire aux gens propres et bien portants d'autres moyens préventifs. Les précautions susdites se sont montrées suffisamment efficaces. Cependant elles ne suffisent naturellement pas toujours pour prévenir l'iodisme. Dans les cas où l'iodisme a déjà éclaté, il faut recourir également en premier lieu au traitement topique de la muqueuse ou de la peau atteinte au moyen de solutions diluées de bicarbonate de soude (Thomalla combat le coryza iodique en introduisant dans le nez des suppositoires de *rhinalgine* c.-à-d. d'un mélange d'alumnol, d'essence de valériane, de menthol et de beurre de cacao). Mais en outre l'usage interne du bicarbonate de soude est indiqué pour favoriser l'élimination rénale de l'iodure alcalin qui circule dans le sang. Avant tout il y a lieu cependant de prescrire *un bon et énergique purgatif* pour chasser au plus tôt de l'organisme le sel iodique qui séjourne encore dans le tractus intestinal. Dans les cas graves il faut parallèlement cesser l'usage de l'iodure. Si les symptômes ne présentent pas de gravité, on peut continuer de l'administrer avec réserve, car plus d'une fois l'organisme finit par s'y habituer et par manifester à la longue une véritable immunité vis-à-vis de l'iodure alcalin, phénomène dont je ne tenterai pas ici de fournir l'explication. Parmi les nombreux remèdes qu'on a inventés de tout

temps pour prévenir l'iodisme, je ne veux appeler votre attention que sur les préceptes de faire prendre *l'iodure alcalin dans de grandes quantités d'eau ou de lait* (DUJARDIN-BEAUMETZ, FINGER) ou *même dans du lait peptonisé* (BRYSON DELAVANT), de *l'associer à un bromure alcalin* (NORRIS). Ces préceptes me paraissent parfaitement rationnels, mais leur efficacité est douteuse. Je passe sous silence comme n'ayant pas fait leurs preuves l'acide sulfanilique, recommandé par EHRLICH (en se basant sur la décomposition des nitrites dont la présence est problématique), la belladone, la strychnine, la quinine, etc... recommandées par COHEN, SPENCER, etc., en considération de l'influence vaso-motrice qui est en jeu dans la production de l'iodisme.

Il est temps, Mrs, d'examiner d'une façon plus approfondie *l'action générale, la soi-disant action éloignée, c. à. d. l'action des iodures alcalins absorbés et circulant librement dans le sang. Dans l'espèce l'iodure de sodium seul se prête à des recherches expérimentales.* Si l'on fait p. e. l'injection intraveineuse d'une solution d'iodure de potassium, etc., le sel de potassium fait valoir son effet et l'on obtient des résultats erronés. La même remarque s'applique à tous les autres iodures alcalins, dont l'élement alcalin exerce par lui-même une action spécifique. Dans l'iodure de sodium, au contraire, l'élément alcalin est un facteur absolument indifférent. Et si l'on se sert pour ces expériences de solutions faibles, isotoniques, d'iodure de sodium, on peut compter sur une innocuité absolue. On ne constate qu'une augmentation de la diurèse. On peut faire traverser le coeur isolé de la grenouille durant des heures par une solution isotonique d'iodure de sodium sans constater dans les mouvements de l'organe d'autre changement que celui qui se produit sous l'influence d'une solution physiologique de chlorure de sodium. Pareillement chez le mammifère l'introduction intrastomacale, l'injection intraveineuse ou sous-cutanée d'une solution diluée d'iodure de sodium provoque à peine quelques troubles fonctionnels (BOEHM, KLEES, GODEFROI, HENRIJEAN et CORIN). Dans une de leurs expériences qui dura trois heures environ, CORIN et HENRIJEAN injectèrent, dans la veine d'un chien de 8½ kilos, 770 centimètres cubes d'une solution 5% d'iodure de sodium, c. à. d. 38,5 gr. ou 4½ gr. par kilo d'animal. Sous cette influence, ni la pression sanguine ni le pouls ne subirent de modification. Pour obtenir des effets manifestes, ils durent injecter à un chien de 2300 gr., durant une expérience qui dura de 2 à 3 heures, une solution 10%, et l'animal ne succomba que quand on eut injecté 275 c.c. c.-à.-d. 27,5 gr. (soit à peu près 12 gr. par kilo d'animal). Ils purent constater chez cet animal un abaissement de la pression sanguine et une diminution lente de l'activité cardiaque, phénomènes dont la marche ne fut nullement parallèle. Les deux animaux moururent par oedème pul-

monaire. Les symptômes que nous venons de décrire ne présentent rien de spécifique. Ils appartiennent au tableau de *l'action saline.* Dans les expériences bien connues de Cohnheim et Lichtheim on voit, simplement sous l'influence de l'injection intraveineuse de grandes quantités d'une solution physiologique de chlorure de sodium, survenir de l'oedème pulmonaire tout comme dans celles de Falck, qui injecte des solutions concentrées de sel marin (I p. 293). Il est donc tout naturel d'attribuer tous les effets produits par l'injection intraveineuse d'iodure de sodium à une simple action saline. Aussi regrettai-je de ne pas trouver dans les expériences de Corin et Henrijean des expériences de contrôle avec des solutions équimoléculaires de chlorure de sodium. Il est vrai qu'une série de leurs expériences prouve à l'évidence que les solutions de chlorure de potassium, à concentration égale, sont plus toxiques que celles d'iodure de potassium. Ces expériences conduisent indirectement à la conclusion que *l'iode des iodures comme tel n'exerce pas plus d'influence sur l'action physiologique du sel que le chlore du sel marin;* mais les auteurs en question n'émettent pas cette opinion d'une façon directe. A mon avis, elle est cependant la seule admissible. Leurs expériences aussi bien que celle des autres auteurs prouvent d'une façon convaincante que *l'affaiblissement de la pression sanguine,* admise par Sée, Lapicque, Huchard et Eloy comme le point cardinal de l'action physiologique des iodures alcalins, n'est déterminé que par des solutions d'iodure de sodium très concentrées qui arrivent directement dans le sang. Dans ces circonstances, les expériences des observateurs liégeois le prouvent indubitablement, il n'est pas question d'une dilatation vasculaire réelle. Les iodures alcalins ne peuvent donc, en ce qui concerne leur élément iodique, être rangés ni *parmi les angioplégiques périphériques, ni parmi les angioplégiques centraux.* Ils ne possèdent pas non plus d'action cardioplégique directe. L'affaiblissement de la pression sanguine produit par les solutions concentrées d'iodure de sodium doit donc être attribué exclusivement à la diminution de volume du sang, à l'anhydrémie passagère qui résulte de la diffusion du sel dans les voies lymphatiques et dans les cavités séreuses, ainsi qu'à l'augmentation colossale de la sécrétion urinaire. Quand plus tard la pression sanguine se relève, ce relèvement correspond au retour dans le sang du liquide qui en était sorti, à la transformation de l'anhydrémie en hydrémie. Des phénomènes complètement identiques furent observés par Brasol, sous *l'influence de l'injection intraveineuse de sucre,* et par d'autres sous *l'influence de l'injection de sel marin.* De tous côtés donc se confirme la manière de voir d'après laquelle *l'action des iodures alcalins est une action saline.* Telle n'est pas cependant l'opinion de Barbera et v. Cyon. Ils ont publié des

faits qui, à première vue, semblent ébranler complètement l'interprétation donnée. BARBERA notamment constata que sous l'influence de l'injection intraveineuse d'iodure de sodium le *vague* et le *dépresseur* (c.-à-d. les nerfs inhibitoires de la fréquence du pouls et de la pression sanguine) perdent leur pouvoir d'être excités par les courants induits intermittents. v. CYON constata en outre que l'injection *d'iodure de sodium excite le système nerveux sympathique* du coeur et des vaisseaux et qu'il provoque de *violents spasmes vasculaires.* Une de ses publications récentes signale en outre la découverte de l'*antagonisme entre l'iodure de sodium* et la *muscarine,* en ce sens que l'injection d'iodure de sodium dans les veines annihile l'effet excitant de la muscarine sur les vagues, tandis que de son côté la muscarine empêche l'action paralysante de l'iodure de sodium. Il faut y songer à deux fois avant de critiquer les expériences d'un physiologiste aussi célèbre, et cependant, telles que je les vois décrites, ses *expériences* portant sur l'injection intraveineuse de solution d'iodure de sodium à $20^{0}/_{0}$, n'ont, à mon avis, qu'une valeur démonstrative assez faible. Dans une série d'expériences que mes élèves et moi nous avons instituées pour étudier les effets des chlorates, *nous avons observé, sous l'influence de l'injection intraveineuse, chez le lapin et le chien, de solutions concentrées de sel marin, les mêmes modifications de la pression sanguine, et de la fréquence du pouls, la même augmentation d'irritabilité et les mêmes convulsions,* que celles observées par CYON après l'injection de l'iodure de sodium. Toute la description des observations de CYON correspond en effet parfaitement à ce qu'ont publié FALCK et d'autres sur l'action des sels comme tels (I, p. 293—296). Rien ne nous empêche d'admettre que les différents centres de la moelle allongée réagissent d'une façon quantitativement différente, que leur sensibilité à l'action saline n'est pas identique, de sorte que les dépresseurs p. e. sont plus sensibles que les vagues, etc. Nous savons d'ailleurs que même la dose de 2 c.c. (par kilo d'animal) d'une solution de chlorure de sodium $10^{0}/_{0}$, injectée dans les veines, suffit pour déshydrater brusquement le système nerveux central et pour y provoquer des troubles fonctionnels, comme l'a montré NOVI. Donc, aussi longtemps que nous ne posséderons pas d'épreuves de contrôle, je continuerai à *regarder l'action de l'iodure de sodium, décrite par* CYON, *comme une action saline.* Toutefois un fait constaté par BARBERA paraît être en opposition directe avec cette manière de voir. Cet auteur constata que le *phosphate de soude* — probablement le produit commercial HNa_2PO_4, mais BARBERA ne précise pas, comme s'il n'existait qu'un seul phosphate de soude au monde — est un antagoniste de l'iodure de sodium. Des injections intraveineuses de phosphate de soude ($20^{0}/_{0}$) réveillent l'irritabilité des vagues et des dépres-

seurs, qui avait été abolie par *l'iodure de sodium*, et chez un animal normal elles ne portent pas atteinte à l'irritabilité des nerfs. Et cependant on s'attendrait à retrouver ici la même action saline. Mais *il y a action saline et action saline.* Les phosphates diffusent *lentement*, les iodures *rapidement*; les phosphates *précipitent l'albumine*, les iodures *pas*; les phosphates ont une réaction *alcaline*, les iodures une réaction *neutre*; les iodures sont *monobasiques*, les phosphates *tribasiques*, etc. Il en résulte que, si l'on considère les symptômes mentionnés comme de simples effets salins, c.-à-d. comme dûs à la déshydratation de la substance grise de la moelle allongée, le quasi-antagonisme (d'après Barbera la mort par le *phosphate sodique a aussi en dernière analyse sa source dans l'oedème pulmonaire*) entre l'iodure et le phosphate sodiques se laisse parfaitement interpréter.

D'ailleurs, quelle que soit l'opinion qu'on professe à ce sujet, tout le monde comprend que *ces expériences instituées avec des quantités colossales d'iodure de sodium*, *injectées directement dans le sang* n'ont qu'une très minime importance dans l'interprétation des effets physiologiques des iodures. Quand un homme de 50 à 60 kilos prend en 24 heures 50 gr. d'un iodure alcalin, personne ne niera qu'il s'agit là d'une dose colossale. Et cependant cette dose ne correspond qu'à 1 gr. par kilo durant une journée entière. Et l'injection intraveineuse chez l'animal de 1 gr. par kilo ne détermine, même dans l'espace de 1 à 2 heures, aucun autre symptôme qu'une diurèse plus forte.

Je ne m'étendrai pas plus longuement sur l'action éloignée des iodures alcalins, administrés en injection intraveineuse. Je mentionnerai simplement, en passant, que l'effet anodin, calmant, antidouloureux, observé dans les douleurs ostéocopes etc.. après l'usage de l'*iodure de potassium*, n'a rien à voir avec *l'action narcotique des iodates*, sur laquelle Binz a appelé l'attention et qui doit probablement être attribuée à *l'action du potassium*. J'arrive à la question qui pour nous autres pharmacothérapeutes a un intérêt majeur: *les iodures administrés par la voie gastrique exercent-ils une influence sur les échanges organiques et quelle est cette influence?*

Comme nous traitons des iodures, et pas d'une façon spéciale de l'*iodure de potassium* (et de rubidium), nous ne devons pas insister sur l'*influence inhibitrice* que ce dernier, du moins en solutions quelque peu concentrées (Fubini, Fiori, Sansoni et Battistini, Henrijean et Corin) exerce sur la *digestion gastrique*, *sur la peptonisation.* Rabuteau, v. Boeck, et d'autres ont déjà antérieurement étudié l'effet des iodures sur les échanges organiques et récemment encore Henrijean et Corin ont soumis ce problème à un examen rigoureux et détaillé; ils ont même étudié chez l'homme

et chez l'animal les échanges gazeux et déterminé le quotient respiratoire. Ils sont arrivés à conclure d'une façon décisive que les *iodures favorisent la désassimilation*, c.-à-d. augmentent la combustion de l'albumine. Cette albumine, brûlée en plus, est en partie prélevée sur des tissus déterminés, en partie fixée sous forme de graisse. Il me paraît néanmoins que leurs expériences ne leur permettent guère d'établir une conclusion aussi importante. Tout d'abord, ces auteurs reconnaissent eux-mêmes *qu'il ne peut être question d'augmentation de la désassimilation, aussi longtemps qu'on ne donne à l'homme et à l'animal que de faibles doses.* Puis cette désassimilation — qu'ils constatent chez l'homme après l'usage de fortes doses *d'iodure de potassium* (15 gr. par jour) — revêtit dans leurs observations une marche très irrégulière et très différente. Chez une des personnes servant à l'expérimentation, la proportion de l'azote urinaire s'éleva en effet relativement plus haut que la proportion d'urée, tandis que le cas contraire s'établit chez l'autre. De plus, chez l'individu qui élimine relativement plus d'azote que d'urée, le *quotient respiratoire* s'abaisse positivement. Or il doit diminuer d'autant plus que la combustion de l'albumine augmente. Chez l'autre, au contraire, le quotient sous l'influence de l'iodure de potassium se rapproche de plus en plus de l'unité, comme si la combustion avait porté surtout sur les hydrates de carbone. Les deux individus ne se comportent de même que sous un seul point de vue, notamment au point de vue *de l'augmentation de la diurèse, de l'augmentation des chlorures urinaires.* Je retrouve donc encore une fois *l'action saline* dans *l'influence des iodures sur les échanges organiques*, et je n'hésite pas à appliquer également aux iodures et particulièrement à l'iodure de sodium, les paroles par lesquelles je vous ai défini l'effet du sel marin sur les échanges (II, p. 126): „*L'effet final* (*des iodures comme tels*) *résulte principalement de l'état de l'individu auquel s'administre le remède. S'il s'agit d'une personne saine et de doses telles qu'on les utilise en thérapeutique, l'effet sur les échanges est pour ainsi dire nul; si, au contraire, il s'agit d'un individu malade, on constate fréquemment une amélioration des échanges organiques, qu'on peut d'ailleurs interpréter parfaitement par l'exagération de la vitesse du courant sanguin et de la lymphe ainsi que de la diurèse.*"

A mon avis le point de vue des deux expérimentateurs belges ne dérive que de l'idée préconçue que l'iode comme tel en présence de faibles proportions d'albumine forme une *iodo-albuminate, facilement dissociable et soluble.* Mais, comme nous l'avons vu en traitant de l'iodoforme, cette idée est erronée.

Je le répète, Messieurs, *les iodures se comportent dans le milieu intérieur comme des solutions de sels facilement diffusibles*, qui *activent le courant lymphatique.* Ce sont *des adéniques sécrétoires*, *des lympha-*

gogues, *des diurétiques*, etc., *doués de tous les effets appartenant à l'action saline. Toutefois, dans des circonstances données*, ils peuvent *à la surface des muqueuses et de la peau mettre de l'iode en liberté et provoquer ainsi des inflammations, un effet que nous ne retrouvons au même degré chez aucun sel halogéné. Les iodures alcalins considérés au point de vue chimique paraissent être des combinaisons plus instables que les sels de chlore et de brome correspondants.*

Le poids moléculaire de l'iode est plus élevé que celui de tous les autres corps halogènes; la rapidité du mouvement des ions dans les solutions des iodures est pareille à celle des sels halogénés correspondants. L'énergie chimique des solutions des iodures alcalins est donc sans aucun doute très élevée. Mais il s'agit de savoir si ces faits suffisent pour interpréter la place spéciale que les iodures occupent dans la thérapeutique. Pour expliquer cette place spéciale, on a insisté avec une grande prédilection sur la possibilité de la mise en liberté de l'iode dans le milieu intérieur. Il faudrait comprendre cette hypothèse dans ce sens, qu'abstraction faite des processus de dissociation qui en toute circonstance se produisent dans les solutions d'iodures alcalins et dans les mélanges de différentes solutions salines, le milieu intérieur exercerait sur l'iodure de potassium en solution etc. une influence telle que l'iode soit mis en liberté. Nous manquons de preuves pour démontrer une pareille décomposition, et au lieu d'être décomposés, les iodures alcalins paraissent entraîner des processus synthétiques. Nous savons aujourd'hui que dans le milieu animal *l'iode se fixe* sous forme de combinaisons complexes. L'iodothyrine, l'iodospongine, l'acide iodogorgonique (Drechsel) se trouvent aujourd'hui sur la liste des substances constituantes de l'organisme. L'iode y est fixé d'une manière qui rappelle la fixation du fer dans l'hémoglobine etc.. Et quoique nous sachions jusqu'ici fort peu de chose sur la forme sous laquelle l'iode se présente dans ces substances, on peut regarder comme intéressant à un point de vue général que la gorgonine (la kératine iodée du squelette du corail: gorgona corallosa) se décompose en acide amido-iodo-butyrique ou le soi-disant acide iodogorgonique $C_4 H_8 NIO_2$, et que la fixation de l'iode dans l'être vivant pourrait s'interpréter ainsi d'une façon toute simple par son introduction dans les acides amidés.

Ces faits expliquent, il est vrai, la fixation par l'organisme des combinaisons iodées, mais la place spéciale qu'occupent les iodures dans la thérapeutique ne dépend ni exclusivement, ni principalement de cette fixation prolongée. En effet, d'une part on peut admettre à juste titre que toute fixation est un processus de défense, de désintoxication (I, p. 119). Cyon a récemment, conformément à ces idées, opposé l'iodothyrine aux iodures alcalins.

D'autre part — et ceci est ici d'une plus grande importance — on ne peut pas méconnaître le fait que les chlorures et bromures se conduisent de la même façon que les iodures. Forster, dans ses expériences sur l'inanition de chlorure de sodium, n'a-t-il pas prouvé que les chlorures alcalins (et notamment le chlorure sodique), sont retenus par l'organisme avec une force telle qu'elle semble justifier la conclusion, que la présence du chlorure de sodium constitue une condition essentielle de sa vitalité? La glande thyroïde ne fixe-t-elle pas également les bromures, et l'organisme ne se comporte-t-il pas à peu près, en fait de rétention et de dépôt des bromures, comme en fait de fixation des iodures? Pour autant que je puis en juger, les recherches même les plus modernes ne sont pas parvenues jusqu'ici à nous donner la clef de l'action thérapeutique spéciale des iodures alcalins et nous devons continuer à nous contenter dans cette voie de ce que nous a appris l'empirisme.

TRENTE-SEPTIÈME CONFÉRENCE.

Altérants. Emploi thérapeutique de l'iodure de potassium et d'autres iodures alcalins. Iode, etc.

Usage thérapeutique de l'iodure de potassium. Administration interne comme altérant, cardiotonique, angioplégique, expectorant, diurétique, antipyrétique, spécialement dans le traitement de la syphilis, du goître, de la tuberculose, de la scrofulose, de l'actinomycose, des empoisonnements métalliques chroniques; comme diurétique et lymphagogue dans l'endartérite et les cardiopathies basées sur elle; comme expectorant dans l'asthme. Usage externe. *Mode d'administration* et *doses*. Action de l'iodure de potassium considérée comme action de la molécule entière et explicable par ses propriétés physico-chimiques. Iodure de sodium, d'ammonium, de rubidium, de strontium. Eaux minérales iodurées.

II. Iode. Action topique oxydante, désinfectante, caustique. Combinaisons avec l'albumine. Action générale de l'iode circulant dans le sang = celle d'un acide libre (Pellacani). Nécessité de l'étudier chez les animaux par l'injection intraveineuse de I et de NaI. *Usage thérapeutique*: extérieurement comme un des meilleurs résolutifs. Précautions à prendre en cas d'emploi externe épidermatique. Emploi comme antipyrétique dans les catarrhes chroniques des muqueuses. Injection intraparenchymateuse de solutions iodées, injection intrakystique, etc. Usage interne de I. Symptomatologie de l'iodisme aigu déterminé par l'usage interne de I. Effet thérapeutique de cet usage douteux. *Modes d'administration et doses.* Teinture d'iode (alcoolique). Solution de Lugol. Mélange de teinture d'iode et d'éther, de collodion, de vasogène, etc... Huile iodée. Combinaison de l'iode avec le tannin. Sirop iodotannique. Acide iodhydrique. Acide iodique et iodates.

Emploi thérapeutique. Mrs., nous mettrons aujourd'hui à l'ordre du jour l'usage thérapeutique des iodures alcalins. Je place ici en premier lieu *l'iodure de potassium* comme iodure par excellence, le plus employé en thérapeutique, et je considère les autres, aussi bien l'*iodure officinal de sodium* que l'iodure d'ammonium, de lithium, de rubidium, de strontium, comme des succédanés de l'iodure de potassium. L'iodure de potassium, qui est encore toujours au zénith de sa gloire pharmacothérapeutique, dépasse encore le calomel — et cela dit beaucoup — au point de vue de la multiplicité de ses

indications. Les partisans enthousiastes de ce remède — le seul qui de nous jours pourrait encore passer pour une panacée — reconnaissent qu'il ne prête peu aux usages thérapeutiques comme agent topique, mais proclament à qui veut l'entendre que cet altérant remarquable est digne d'occuper une première place dans toutes les autres classes de médicaments à action éloignée. Ils le proclament un *altérant* exemplaire dans la *syphilis*, la *scrofulose*, la *tuberculose*, l'*adiposité*, le *goître*, les *affections cutanées*, les *empoisonnements métalliques*, un *cardiotonique efficace* dans certaines formes d'insuffisance cardiaque, un *angioplégique excellent* dans l'angine de poitrine et l'endartérite déformante, un *adénique sécrétoire* et un *diurétique* de première valeur, enfin un *expectorant* précieux dans l'asthme et la bronchite. Ils vantent son effet, comme *neurotique narcotique*, dans les douleurs syphilitiques et rhumatismales et dans les soi-disant névralgies et ils n'hésitent même pas à en faire un bon *antipyrétique*. Et, en effet, on peut voir certaines élévations thermiques céder comme par enchantement devant l'emploi de l'iodure de potassium. Ce sont ces mouvements fébriles irréguliers, rebelles, s'accompagnant souvent d'émaciation, qui sont quelquefois le symptôme principal d'une invasion du poison syphilitique, mouvements fébriles qui ont résisté durant des mois au salicylate, à l'antipyrine, à la quinine et je ne sais quels autres remèdes; qui évoquent souvent chez le médecin et chez l'entourage, sinon chez le malade lui-même, le spectre hideux de la tuberculose pulmonaire, et qui, si vous parvenez à diagnostiquer la syphilis latente, garantiront pour toujours votre réputation de *bon médecin*. Mais dans les autres *vraies infections fébriles*, dans la pneumonie, la fièvre typhoïde, la tuberculose floride, l'iodure de potassium ne vous rendra aucun service comme antipyrétique, et à mon avis il est totalement contre-indiqué dans ces cas. Le danger d'iodisme qui est loin d'être sans conséquence, l'introduction du sel potassique, l'hyperémie pulmonaire que provoque quelquefois l'*iodure de potassium*, la néphrite qui complique souvent l'infection, font de l'iodure de potassium, qui est le remède par excellence contre les affections chroniques, dans les affections fébriles un *medicamentum anceps* dont on s'abstiendra dans les circonstances désignées.

L'iodure de potassium est l'émule du mercure comme altérant dans la syphilidothérapie. Chez l'homme normal l'iodure de potassium n'agit nullement comme hématique, et l'on voit au contraire chez les non-syphilitiques, sous l'influence de l'iodure de potassium, le nombre de globules rouges et la proportion d'hémoglobine s'abaisser d'une façon constante (Colombini et Gerulli). Il n'en est pas de même chez les malades atteints de syphilis. Leur sang sous la même influence devient plus riche en hémoglobine et le nombre

des globules rouges augmente; le poids du corps s'élève (tandis qu'il diminue chez l'homme normal). On peut donc admettre avec Colombini et Gerulli que l'iodure de potassium est l'hématique *spécifique* de la chloro-anémie syphilitiqne au même titre que le sublimé (III, p. 97). Peut-on donc regarder l'iodure de potassium, dont, à la suite des communications de Ricord, tout le monde apprécie *l'action souvent merveilleuse dans la syphilis tertiaire* (gomme cérébrale et autres manifestations syphilitiques dans les organes internes), comme le pendant du mercure dans le traitement de la *syphilis primaire et secondaire?* Les opinions diffèrent à ce sujet, mais plusieurs auteurs (Baer, Henrijean et Corin) n'hésitent pas à prescrire l'iodure de potassium dans la syphilis primaire et secondaire et même dans la période la plus précoce de l'infection.

L'iode et l'iodure de potassium ont remporté leur premier triomphe, aussi grand qu'inattendu, dans le traitement du goître. C'est à Coindet, qui préconisa le premier l'iode, que revient l'honneur d'avoir compris que l'éponge brûlée et les cendres de fuscus vesiculosus utilisées avec succès par la médecine populaire contre le goître, devaient leur effet thérapeutique à leur teneur en iode. D'ailleurs dans le goître, dont on ne connaît pas encore bien l'étiologie, on ne s'est presque jamais adressé d'une façon exclusive à l'*iodure de potassium*, mais on y a combiné l'administration épidermique, l'injection intra-parenchymateuse d'iode libre ou de combinaisons iodées. Et s'il n'est *pas* rare de voir chez les goîtreux le traitement par l'iodure de potassium entraîner une issue fatale, etc., il y a lieu de se demander s'il ne faut pas, comme dans le cas de Conchon, attribuer ce fait à la disparition extraordinairement rapide du goître — à la naissance d'une cachexie strumiprive aiguë — plutôt qu'à la cachexie iodique. On a, en effet, enregistré plus d'un cas de guérison du goître par l'usage interne exclusif de l'iodure de potassium (Lentovsky).

Bien que ce ne soient pas les premiers lauriers, ceux que l'iodure de potassium et les combinaisons iodées en général ont cueilli dans le traitement de la *tuberculose* et principalement encore de la *scofule*, ce sont certes les meilleurs et les plus durables. C'est encore Coindet qui a été ici l'initiateur. Aujourd'hui tous ceux qui veulent traiter pharmacothérapeutiquement la *scrofulose* et la *tuberculose* des *ganglions*, les *abcès froids*, etc.. s'adressent à une combinaison iodée et notamment, comme vous le savez, à *l'iodoforme*. On a vanté aussi l'iodure de potassium dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. A mon avis, ce médicament ne convient que dans les cas afébriles, dans les formes de *phtisie fibreuse* et celles aussi où il s'est développé de l'emphysème (Rumpf),

et encore faut-il toujours être réservé dans son emploi. Nous entrerons tantôt dans plus de détails sur l'usage externe et interne de l'iode dans la phtisie.

Je ne sais si ce sont les ressemblances apparentes entre les abcès froids et les *indurations actinomycosiques* qui ont conduit THOMASSEN à utiliser l'iodure de potassium dans l'actinomycose du veau; mais il est certain que v. ITERSON, LISSA, KOCH, JURINKA, RILLE l'ont prescrit avec succès dans l'actinomycose humaine, bien que quelques cas se soient montrés réfractaires à son action (BÉRARD). Les résultats avantageux obtenus par l'iodure de potassium dans l'actinomycose rappellent involontairement le conseil donné par SCHLEICH de prescrire toujours l'iodure à l'intérieur, à moins d'une contre-indication évidente, s'il s'agit d'amener la guérison des *plaies fistuleuses*. Les excellents résultats qu'il a obtenus par cette médication systématiqne, ne dépendent ni du siège de la fistule (os ou tissus mous), ni de la nature du processus (tuberculose ou autres inflammations chroniques) et doivent être mis sur le compte de l'action lymphagogue énergique de IK. Celui-ci devient ainsi dans toutes les formes *d'inflammation chronique* sans distinction le „primus inter pares" de tous les altérants.

L'iodure de potassium doit baisser pavillon devant l'arsenic dans le traitement des *affections cutanées chroniques* et surtout du *psoriasis*. Cela résulte des communications de HARLAND, GUTTELING, SEYFERT, etc.. L'iodure comme tel, sans application d'autres agents thérapeutiques, ne donne également que de *maigres* résultats dans le traitement de *l'obésité*. Au contraire, l'iodure de potassium est le remède par excellence contre les intoxications métalliques chroniques (intoxications par le plomb, le mercure, etc.). C'est à MELSENS que revient l'honneur d'avoir préconisé l'iodure de potassium contre ces affections (1868). ANNUSCHAT, de son côté, a le mérite d'avoir démontré expérimentalement la valeur de cette recommandation dans l'empoisonnement chronique par le plomb (II, p. 307). Et quelle est l'explication de ce fait thérapeutique, qui est prouvé d'une façon péremptoire? Vous le savez, nous sommes loin de posséder l'explication adéquate. Il faut la chercher non seulement dans l'action diurétique, mais aussi dans les propriétés lymphagogues générales. Celles-ci favorisent la circulation humorale dans chaque organe. L'explication n'a naturellement rien à voir avec l'affinité qui existerait entre l'albuminate problématique de plomb, de mercure, et l'iodure de potassium, en ce sens qu'il se formerait de l'albuminate alcalin et de l'iodure de plomb. Mais, si l'on considère les anémies qui accompagnent les intoxications métalliques chroniques, on comprend qu'il faille tenir compte de l'amé-

lioration réelle du sang, tout comme l'iodure de potassium améliore la chloro-anémie des syphilitiques.

Inutile de vous dire qu'au fond l'iodure de potassium ne peut pas revendiquer le droit d'être un *cardiotonique* (III, p. 10 et suiv.). G. Sée s'est laissé séduire par les faits cliniques et des recherches expérimentales incomplètes, lorsqu'il assigna à l'iodure de potassium une place parmi les cardiotoniques et le rangea parmi ceux qui provoquent de l'hyperémie et, par ce fait, la diminution de la pression sanguine. Cependant ce sel est utile dans une série d'affections cardiaques, où il joue le rôle d'éclusier, qui ouvre les écluses en temps opportun et délivre la pompe aspirante et foulante d'un labeur exagéré. Notre Schröder van der Kolk avait déjà reconnu ce fait depuis 1830, lorsqu'il observa à l'hôpital (Buitengasthuis) d'Amsterdam l'excellent effet antihydropique de l'iodure de potassium. Mais son action est avant tout caractéristique dans les cardiopathies résultant de *l'endartérite* déformante ou combinées avec celle-ci. Bouillaud prescrivit le premier avec succès l'iodure de potassium contre l'anévrysme de l'aorte (1859), et depuis son travail et celui de Balfour on regarde presque comme une négligence impardonnable de ne pas essayer dans *l'anévrysme*, *l'endartérite chronique et toutes les cardiopathies qui en dérivent* l'administration interne de l'iodure de potassium. S'il s'agit d'endartérite syphilitique et des troubles qui en résultent, on néglige en effet son devoir, quand on oublie de prescrire l'iodure de potassium. Mais cette négligence a-t-elle la même importance dans l'endartérite commune de la période d'involution sénile ou dans celle qui accompagne la néphrite interstitielle, etc.? On peut admettre à peine que les modifications organiques des artères disparaissent sous l'influence de l'*iodure de potassium*. Tout au plus pourra-t-on attendre que *le IK soit à même d'arrêter leur évolution ultérieure*. Mais ce fait est-il dûment démontré, et si oui, comment devons-nous l'expliquer? Le courant de la lymphe s'accélère-t-il aussi dans les parois artérielles; les processus anatomo-pathologiques de parois artérielles reposent-ils sur la disparition du soufre (Schulz) ou sur la modification de *l'acide chondroïtique* (qui, comme vous le savez, a des rapports avec la substance amyloïde), et ces processus sont-ils arrêtés par l'iodure de potassium? „Adhuc sub judice lis". L'empirisme seul, à mon avis, légitime parfaitement l'emploi de l'iodure de potassium dans toutes ces affections, et je crois qu'il est de votre devoir et du mien de suivre dans cette voie ses leçons. L'iodure de potassium est tout spécialement indiqué dans cette forme spéciale de l'endartérite qui se manifeste par *l'angine de poitrine*, mais il faut en prolonger longtemps l'usage, comme l'a récemment montré Vierordt, pour aboutir à un résultat marqué.

L'iodure de potassium doit-il aussi à ses propriétés *diurétiques*, *lymphagogues* son action antidyspnéique, expectorante et phlegmagogue, et la réputation qu'il s'est acquis dans la cure de *l'asthme*, de la *bronchite chronique*, de *l'emphysème pulmonaire?* L'emploi de l'iodure de potassium dans l'asthme date de plus d'un demi-siècle (CASEY 1845), mais il n'a acquis sa grande réputation d'antiasthtique que depuis quelque 20 ans, depuis que dans une péroraison éloquente GERMAIN SÉE a rappelé sur ce produit l'attention des médecins. C'est un fait connu que parmi les symptômes de l'iodisme figurent des catarrhes de toute la muqueuse des voies respiratoires, caractérisés surtout par une forte sécrétion muqueuse. On se demande donc involontairement si la propriété phlegmagogue (augmentation de la sécrétion muqueuse) de l'iodure de potassium chez les malades, ne doit pas être attribuée à la mise en liberté de proportions imperceptibles d'iode à la surface de la muqueuse. Quoi qu'il en soit, un fait est certain, c'est que toutes les affections aiguës, fébriles, de la muqueuse de l'appareil respiratoire ne s'accommodent pas de l'emploi de l'iodure de potassium.

Nous avons, par ce qui précède, mis suffisamment en relief l'emploi thérapeutique de l'iodure de potassium comme remède résolutif, altérant, et je ferais du tort à votre perpicacité, si je m'arrêtais maintenant à l'emploi de l'iodure de potassium dans les *affections nerveuses* (tabes dorsal, maladie de BASEDOW), dans *l'arthritisme*, le *rhumatisme chronique*, etc...

Tout ce que nous avons dit jusqu'ici se rapporte à l'usage *interne* de l'iodure de potassium. On l'utilise en outre comme remède soi-disant résolutif, *à l'extérieur*, sous forme d'onguent. On l'a injecté également *sous la peau* et *à l'intérieur des parenchymes* (RYDYGIER entre autres a injecté une solution $1^0/_0$ de KI dans les tissus infiltrés d'actinomycose). Je crois cependant devoir surtout appeler votre attention sur *l'emploi sous forme de lavement* (1 gr. sur 50—100 d'eau) recommandé par CALENTONI et l'emploi sous forme de suppositoires rectaux, pour produire des effets résolutifs locaux ou généraux, comme l'a préconise KÖBNER (200 mgr. IK sur $1^1/_2$ gr. beurre de cacao dans la prostatite).

Modes d'administration et doses. La forme liquide (en solution dans l'eau de fenouil ou de menthe poivrée) se prête surtout à l'usage interne. Puis vient la forme pilulaire et celle de trochisques. La poudre est la forme la moins appropriée, surtout à cause de son goût métallique. Notre Pharmacopée a une recette officinale pour l'onguent servant à l'usage externe. † *Unguentum iodeti kalici* (onguent à l'iodure de potassium) 10 parties de IK, 8 parties d'eau, 82 parties d'onguent simple, donc un onguent à $10^0/_0$.

On doit être prudent avec les *doses*, surtout au début. On doit

toujours songer à la possibilité de l'iodisme. Si vous voulez rester en bons termes avec les malades auxquels vous prescrivez pour la première fois l'iodure de potassium et qui ne manqueront pas d'attribuer à votre remède les phénomènes désagréables qu'ils éprouvent à la suite de son emploi, avertissez-les d'avance; faites leur connaître les inconvénients que l'usage du KI peut entraîner et les moyens propres à prévenir ces inconvénients, moyens que je vous ai appris dans notre dernière conférence. Vous pourrez sans crainte faire usage de la mixture à l'iodure de potassium de nos Formules d'Amsterdam (Iodeti kalici 5 gr., Aq. menth. pip. 50 gr., Aq. comm. 250 gr.) dont chaque cuiller renferme $^1/_4$ gr. d'iodure, mais je vous engage à ne commencer qu'avec 2—3 cuillerées par jour. Vous élèverez alors prudemment la dose à 1 à 2 gr. par jour et vous n'oublierez pas que les symptômes de début de l'iodisme ne doivent pas vous effrayer. L'idiosyncrasie n'est souvent que temporaire et on la combat facilement en habituant progressivement le malade à de faibles doses. Même dans les cas où l'usage de l'iodure avait conduit dès le début à l'oedème de la glotte, on a réussi quelquefois à faire plus tard prendre ce sel sans le moindre inconvénient. Quand le danger de l'iodisme est conjuré ou si le patient supporte bien le remède dès le début, on peut élever même la dose jusqu'à 40—50 gr. par jour. *Je ne puis* vous recommander en pleine confiance ces dernières doses, que j'ai entendu vanter par Neisser, entre autres, au Congrès de Wiesbaden en 1886, mais je ne veux pas trop les désapprouver du moment que le but thérapeutique ne peut être atteint avec des doses plus légères, au cas où le pourcentage de la solution ne s'élève pas à plus de 4 à 5$^0/_0$ et qu'il n'existe pas d'autres motifs pour se méfier des sels de potassium.

Cette dernière restriction vous dit assez qu'à mes yeux *l'élément potassique* du KI n'intervient pas moins que l'élément iodique dans l'effet physiologique et thérapeutique. On ne peut considérer l'iodure de potassium ni comme composé potassique ni comme composé iodé. Il s'agit en effet d'un *sel comme tel*, d'une *molécule entière*, dont la grande diffusibilité, le séjour prolongé dans l'organisme, l'action lymphagogue et diurétique doivent être attribués à sa constitution moléculaire. Et malgré que je *ne* partage *pas* l'avis de Colombini et Gerulli, qui prétendent que le potassium a une part plus marquée que l'iode dans l'effet du KI, j'admets comme certain que l'effet avantageux de ce sel sur le sang et le poids du corps, qui ont des rapports avec la fixation des sels de potassium par les globules rouges du sang, doit être attribué au moins autant à K qu'à I. L'iodure de potassium est et reste l'iodure alcalin le plus fidèle et le plus actif. Si nous ne pouvons

encore expliquer tous ses effets thérapeutiques remarquables par les seules propriétés physico-chimiques du sel, nous sommes convaincu qu'on trouvera un jour l'interprétation complète dans ces propriétés, c.-à-d. dans les processus de dissociation et de conduction électrolytique des solutions employées, en tenant compte évidemment de la composition des tissus et des humeurs avec lesquels les solutions entrent en contact.

Succédanés de l'iodure de potassium. Je ne m'arrêterai qu'un instant aux autres iodures alcalins. Aucun, en effet, n'est capable de remplacer vraîment l'iodure de potassium. Que ceux qui croient encore toujours à la prédominance d'influence de I dans l'action thérapeutique des iodures alcalins se rappellent que 1 gr. d'iodure de sodium, 1 gr. d'iodure d'ammonium, 1 gr. d'iodure de lithium renferment beaucoup plus d'iode que 1 gr. d'iodure de potassium et que malgré cela l'iodure de sodium le cède de loin, au point de vue de l'effet thérapeutique, à l'iodure de potassium; que les thérapeutes considèrent l'iodure de lithium comme un simple sel de lithium, et que l'iodure d'ammonium, probablement à cause de son instabilité, n'est pour ainsi dire pas utilisé à l'intérieur.

L'iodure de sodium est officinal dans notre Pharmacopée. Ce sel est plus stable que l'iodure de potassium et, dans tous les cas où les iodures alcalins sont indiqués et où l'iodure de potassium donne lieu à des symptômes persistants d'iodisme, un essai avec l'iodure de sodium est parfaitement justifié. On peut même administrer ce dernier sel à des doses un peu plus considérables que l'iodure de potassium. C'est un fait assez remarquable qu'on aime à associer dans une même formule les divers bromures alcalins, et qu'on n'agit pas de même avec les iodures. Bien qu'on ait préconisé l'association de l'iodure de potassium avec toutes espèces de médicaments (calomel, teinture de lobélie, teinture de colchique, sels de fer), il est exceptionnel de voir l'iodure de potassium et l'iodure de sodium fraternellement réunis dans une même formule. A mon avis, cependant, cette combinaison médicamenteuse est en tout point justifiée.

Dans ces dernières années, on a surtout recommandé *l'iodure de rubidium* comme un bon succédané de l'iodure de potassium, dépourvu de toute influence fâcheuse sur le coeur. Mais vous savez que pour le thérapeute cette action nocive sur le coeur attribuée aux sels de potassium n'est qu'un vain épouvantail. En outre l'iodure de rubidium serait plus stable que l'iodure de potassium et par conséquent exposerait moins que ce dernier sel à l'iodisme (HARNACK, BRIQUET); LEISTIKOW a toutefois constaté qu'il ne garantit nullement contre l'iodisme. Par contre *l'iodure de strontium*, précisément à cause de son action sur le coeur, a été recommandé comme

tonique cardiaque, et LABORDE, MALBECK, WAUGH prétendent l'avoir administré avec de bons résultats dans l'endocardite rhumatismale, etc. Les doses indiquées pour ces deux sels sont: 60—300 mgr. pour l'iodure de rubidium et 250—600 mgr. pour l'iodure de strontium, à prendre plusieurs fois par jour.

Pour terminer je dois signaler à votre attention les eaux minérales contenant des iodures alcalins. Toutes sont des eaux chlorurées, désignées sous le nom de „Soole", dont l'élément constituant principal est formé par le chlorure de sodium. Les sources de ce genre, les plus appreciées chez nous, sont certainement celles de KREUZNACH et de MÜNSTER AM STEIN dont les eaux constituent une combinaison remarquable de sels variés (Cl, I, Br combinés à Na, Ka, Sr, Mg, Rub, Li, etc.) et où l'on envoie depuis bien longtemps nombre de malades scrofuleux et tuberculeux. Viennent ensuite dans le groupe des eaux chlorurées iodées (bromées), employées surtout sous forme de bains, REICHENHALL (Bavière) et ISCHL (Salzkammergut). Comme eaux minérales iodées convenant à l'usage interne, je vous signalerai avant tout: HALL (Autriche) et KRANKENHEIL-TÖLZ („la perle du plateau bavarois") station admirablement située; il en existe encore d'autres moins connues, par exemple celles de DARKAU, LIPIK, SALZBRUNN. Et maintenant, Messieurs, j'en arrive à l'iode lui-même.

II. IODE. L'action oxydante énergique de l'iode, qui se manifeste partout où ce corps arrive en contact avec l'eau, les propriétés désinfectantes de ce métalloïde, sa volatilité, sa propriété de former, lorsqu'il est en petite quantité, avec l'albumine ou toute autre substance organique des combinaisons solubles en apparence et se dissociant facilement (en réalité il s'agit d'une oxydation de l'un ou de l'autre complexus atomique dans les liquides organiques, avec combinaison de l'iode à l'hydrogène ou à la base des sels alcalins pour donner lieu à la formation de HI, KaI, NaI, etc.) — voilà autant de particularités que je puis supposer connues de vous, après tout ce que je vous ai dit antérieurement (I, p. 386, etc.). Par conséquent là où l'iode vient en contact avec les liquides alcalins de l'organisme, il donne lieu à des phénomènes d'oxydation. En même temps il se combine aux alcalins, et agit donc à l'instar d'un acide (PELLACANI).

L'iode, principalement la solution alcoolique de ce métalloïde, précipite l'albumine de ses solutions et forme avec elle un précipité insoluble, jaunâtre, devenant bleuâtre par addition de fécule. Il est fort douteux que cette précipitation donne lieu à la production de véritables combinaisons iodées. Cependant l'existence de véritables substances albuminoïdes iodées solubles et insolubles ne peut plus être révoquée en doute depuis les recherches de BAUMANN,

Blum, Lépinois, Liebrecht et surtout de Tambach. Dans les substances auxquelles je fais allusion, l'iode a sa place dans le complexus atomique auquel il est totalement combiné; telles sont, par exemple, l'acide gorgonique, l'iodocaséine et surtout les matières albumineuses iodées du corps thyroïde. Ces substances n'abandonnent leur iode ni aux liquides alcalins, ni aux liquides acides, donnent lieu à la formation de syntonine iodée et de peptones iodées sous l'influence des processus digestifs. Elles perdent leur iode qui tient parfois dans la molécule la place d'un atome d'hydrogène (Tambach), mais seulement lorsqu'elles sont soumis à une analyse élémentaire, c.-à-d. lorsqu'elles sont brûlées. Lorsque l'iode ou une solution alcoolique de ce métalloïde est mis en contact avec les tissus albuminoïdes de la surface cutanée, de telles substances albumineuses iodées ne se forment nullement. L'albumine des tissus est précipitée, et peut-être bien oxydée; il se produit de l'acide iodhydrique libre ou un iodure alcalin, qui peuvent être résorbés, de sorte que les liquides provenant de l'endroit d'application de l'iode contiennent toujours une faible quantité d'iodure alcalin. L'iode, surtout sous forme de teinture, est donc un caustique au sens propre du mot et on conçoit aisément qu'à l'état dilué il puisse agir comme astringent et comme irritant.

L'action *éloignée*, *résorptive*, de l'iode ne peut évidemment pas être étudiée expérimentalement en appliquant sur la peau ou en introduisant dans l'estomac une solution alcoolique d'iode; dans ces conditions, en effet, se manifeste l'action locale avec toutes ses conséquences, tandis que l'iode est transformé en acide iodhydrique ou en iodure alcalin. On ne peut songer davantage à injecter l'iode directement dans le sang, ce qui déterminerait la coagulation du liquide sanguin. Dans le but d'éviter toutes ces difficultés, Boehm a mis à profit la propriété bien connue de l'iode de se dissoudre dans les solutions d'iodures alcalins; et, pour éliminer autant que possible toute action de l'alcali, il a expérimenté chez des mammifères avec des solutions d'iode dans l'iodure de sodium. Lorsqu'on injecte pareille solution dans une veine, elle exerce une action toxique très énergique, pourvu que l'injection se fasse rapidement et que la quantité d'iode dissoute ne soit pas trop faible. Ainsi, les solutions à 1°/₀₀ dans 2°/₀ d'iodure de sodium (1 gr. d'iode, 20 grammes d'iodure de sodium pour un litre d'eau) ne semblent pas douées de propriétés nocives beaucoup plus énergiques que les solutions d'iodure de sodium de la même concentration. Mais lorsqu'on se sert de solutions plus concentrées, les animaux succombent; non pas instantanément mais au bout de quelque temps, en présentant des troubles respiratoires, un abaissement de la pression sanguine et des symptômes de néphrite hémorragique très

accusés. Ces derniers symptômes sont les plus importants. Ils sont la conséquence de la destruction des globules rouges sous l'influence de l'iode libre; l'hémoglobine passe dans le plasma et se transforme en méthémoglobine. Les matières colorantes du sang sont éliminées par les reins et peuvent exercer sur eux une action irritante tellement énergique que, comme dans tous les cas d'hémoglobinémie (JITTA) des hémorragies se produisent principalement dans les canalicules urinaires (HEIDENHAIN), parfois aussi dans les glomérules et que même la sécrétion urinaire peut être arrêtée pendant quelque temps (anurie). A l'autopsie, on trouve de nombreuses hémorragies (dues aux thrombus constitués par les restes des globules rouges détruits) non seulement dans les reins, mais encore dans la plèvre, le péritoine, l'endo- et le péricarde, les muscles. Le point de vue de PELLACANI, lequel pense qu'il s'agit dans l'espèce d'une action semblable à celle d'un véritable acide, me paraît seul exact. L'iode se combine avec l'hydrogène de l'eau pour former de l'acide iodhydrique, puis des iodures alcalins et tout en oxydant l'hémoglobine. Dès lors, toutes choses égales d'ailleurs, son action est d'autant plus énergique que l'organisme a moins d'alcali à sa disposition; son action est, en effet, beaucoup plus énergique chez les herbivores que chez les carnivores. L'accélération de la respiration, — la dyspnée extrême — sont, tout comme l'hémoglobinémie, des phénomènes dus à l'appauvrissement du sang en alcali, comme WALTHER l'a si bien décrit. Lorsque la quantité d'iode est considérable ou que la solution d'iodure de sodium employée pour dissoudre l'iode est très concentrée, des phénomènes produits par l'action saline peuvent se joindre à ceux déterminés par l'appauvrissement du sang en alcali. Inversement, lorsque la quantité d'iode est faible, et lorsque l'on opère sur des animaux déterminés (chiens), cet appauvrissement en alcali peut n'avoir que des conséquences minimes. De là vient que certains expérimentateurs, qui dans leurs recherches n'ont pas suffisamment porté leur attention sur ces points, ont commis l'erreur d'identifier l'action résorptive de l'iode avec celle de l'iodure de sodium ou avec l'action saline.

Chez l'homme, l'action résorptive de l'iode, même lorsque de fortes doses d'iode sont injectées sous la peau ou dans un kyste et de là passent dans le sang sous forme d'acide iodhydrique, etc., s'accompagne toujours d'un *effet local énergique*. Ceci ressort aussi à toute évidence des cas classiques de ROSE : cas d'intoxication avec issue mortelle après injection d'une solution alcoolique d'iode dans des kystes ovariques. Dans ces cas, il faut considérer comme simples phénomènes réflexes la pâleur et l'algidité de la peau s'accompagnant de petitesse extrême du pouls et de contractions

cardiaques énergiques, c'est-à-dire l'excitation colossale et généralisée du système nerveux vaso-moteur; par contre, on peut attribuer à l'action résorptive l'anurie et les vomissements qui sont sous la dépendance de la néphrite. Quant à l'absence de tout trouble nerveux spécifique, qui paraît avoir tant étonné ROSE, elle est parfaitement conforme à tout ce que nous savons au sujet des troubles produits par l'appauvrissement du sang en alcali, etc.

En règle générale cependant, chez l'homme, *l'action résorptive tout entière* de l'iode ne se manifestera que par *l'action résorptive de l'iodure alcalin résorbé*, vu que, à l'endroit d'application, l'iode employé s'est déjà totalement transformé en IH et en iodure alcalin.

Emploi thérapeutique. L'usage externe de l'iode, notamment de l'iode dissous dans l'alcool, constitue une des méthodes thérapeutiques les plus employées pour provoquer la *résolution*, la résorption et la dérivation. On y recourt peut-être plus souvent qu'il n'est utile ou nécessaire, en cas de *processus inflammatoires subaigus ou chroniques d'organes internes.* Au point de vue de l'intensité de l'action locale, l'iode détient le record parmi tous les irritants cutanés. L'inflammation produite au niveau de l'épiderme peut envahir toute l'épaisseur de la peau, le tissu sous-cutané, et les muscles, parfois même le périoste et l'os (SCHEDE). En vertu de ses propriétés irritantes, l'iode convient donc par excellence pour provoquer des effets contrastimulants, révulsifs; en outre, après avoir exercé son action oxydante, désinfectante, et s'être transformé en *iodure alcalin*, il agit à l'endroit d'application en favorisant le cours de la lymphe. C'est donc bien le remède résolutif par excellence, et de nos jours encore beaucoup de médecins pourraient adopter la devise de BOCK

„Freut Euch des Leber-
Thrans, Iods und Opiums"

(Réjouissez-vous de l'existence de l'huile de foie de morue, de l'iode et de l'opium).

Toutefois, *lors d'une première application, vous ne pourriez être trop prudents* dans l'emploi de ce remède éminent. Il y a des personnes dont la sensibilité à l'iode est vraiment incroyable. Chez eux, un seul badigeonnage de la peau, sur une étendue égale à la paume de la main, suffit pour provoquer des effets locaux et généraux tellement énergiques, que le malade peut à juste titre qualifier le remède d'„infernal". Le Dr. LORENZ, ayant appliqué un peu de teinture d'iode sur la face dorsale de sa main, constata peu de temps après l'apparition d'un exanthème extrêmement prurigineux; en même temps se déclarèrent des *symptômes d'iodisme très accusés:* coryza, sécrétion abondante de larmes, sensations douloureuses au niveau des yeux, toux, flux salivaire, respiration difficile et sif-

flante, tendance aux vomissements, albuminurie. Les pieds devinrent le siège d'oedèmes, les bruits du coeur s'affaiblirent, à diverses reprises se produisit un état syncopal donnant lieu à une perte complète de connaissance et alternant avec des secousses convulsives. Pendant les 4 à 8 jours qui suivirent, il persista un état vertigineux, et ce ne fut qu'après un temps assez long que les symptômes s'amendèrent. Un ouvrier vigoureux, âge de 46 ans, se présenta à la consultation du Dr. Topp avec les restes d'une légère contusion de l'articulation radio-carpienne droite. Ce praticien badigeonna lui-même la peau au niveau de l'articulation avec un peu de teinture d'iode, en se servant d'un pinceau neuf. La nuit il est appelé en toute hâte auprès du malade, qui se plaignait d'une *douleur intolérable* dans le bras, de céphalalgie très intense et d'un sensation d'angoisse précordiale. A l'examen qui fut pratiqué quelques heures plus tard, le médecin constata le gonflement de tout l'avant-bras, lequel avait quatre fois l'épaisseur du bras gauche. La surface cutanée à ce niveau était très enflammée et couverte de nombreuses vésicules, remplies les unes d'un liquide séreux, les autres d'un exsudat hémorragique. Il existait en outre du coryza, de la céphalée, des vertiges et une dyspnée manifeste. Les cas de ce genre sont rares, il est vrai, mais il faut les avoir toujours présents à l'esprit et ne jamais négliger d'avertir le patient des conséquences possibles de l'emploi de la teinture d'iode, tout en ayant soin d'ajouter, dans un but de suggestion. que chez lui ou chez elle de pareils effets ne sont pas à redouter.

Les irritants cutanés externes, vous ne l'ignorez pas, sont également employés en vue de provoquer *l'antipyrèse* (II, p. 16). Ainsi on a recommandé, particulièrement dans la phtisie (Cervello, Tranchini), l'iode comme antipyrétique local, mais, à mon avis, il ne convient pas plus à cet usage que le gaiacol, la créosote, etc.

Dans les *processus inflammatoires des muqueuses*, surtout lorsqu'elles sont de nature infectieuse, on recourt à l'emploi de *l'iode*, de préférence en solution diluée; par exemple dans *l'influenza* (pulvérisations avec l'eau iodée: teinture d'iode 2 gr., eau chaude 100 gr., sur les muqueuses nasale, pharyngienne, laryngée — Roussy) et dans d'autres affections de la muqueuse *du nez et du pharynx* (Wroblewski), ensuite en *odontiatrie* dans le traitement de la *périostite alvéolaire* et surtout en *gynécologie*. L'iode est parfois aussi appliqué sur la muqueuse rectale sous forme de lavement.

L'injection d'une solution alcoolique d'iode dans les *kystes* ou dans les *cavités séreuses remplies d'exsudat ou de transsudat*, faites dans le but d'obtenir le *rétrécissement* et la disparition de la cavité, grâce à une inflammation fibrineuse, est ou était une des méthodes thérapeutiques les plus en honneur, depuis que Velpeau l'a re-

commandée dans le traitement de l'hydrocèle. On y recourait tant en cas de *kyste ovarique* que dans les *affections articulaires*, tant dans la *pleurésie* ou la *péricardite* qu'en cas de *kystes à ecchinocoques*; dans le traitement *des ganglions tuberculeux* l'iode a encore été chaudement recommandé (Luton, Prins, Lücke). Mais de nos jours l'iode, qui certes n'est pas seul à provoquer l'inflammation adhésive, puisque son véhicule, *l'alcool, agit dans le même sens* et peut produire des effets identiques en l'absence de l'iode (Schwalbe, Prins), cède de plus en plus la place, pour remplir les indications thérapeutiques signalées, à l'iodoforme (I, p. 390, 391) et au bistouri du chirurgien. Et certes, lorsqu'on a reconnu la nécessité d'injecter de l'iode dans un kyste ou dans le parenchyme, la petite quantité d'iode que dégage très lentement l'iodoforme est préférable aux fortes quantités d'iode que l'on introduit d'emblée dans les cavités ou les tissus quand on injecte une solution alcoolique d'iode. L'injection d'iode a d'ailleurs déjà donné lieu fréquemment à des phénomènes d'intoxication aiguë, qui plus d'une fois ont entraîné la mort.

Les *bains* et les *inhalations* d'iode ou de liquides iodés, autrefois en usage, ne sont plus guère employés.

Lorsque l'iode fut introduit dans la thérapeutique, il fut *au début employé en nature à l'intérieur dans tous les cas où nous administrons de nos jours les iodures* et notamment *l'iodure de potassium.* Le but désiré était, il est vrai, atteint de cette manière, mais on devait prendre en sus l'action irritante locale de l'iode sur la muqueuse buccale et gastrique. Dans bien des cas, cette irritation locale était fort préjudiciable au malade. Elle se manifestait, ainsi que Gairdner l'a décrite le premier, par des vomissements, l'apparition d'un enduit sur la langue, de la gastralgie, des troubles de la digestion, des selles irrégulières et surtout par de l'émaciation. Vous reconnaissez là sans peine les symptômes d'une inflammation subaiguë des muqueuses stomacale et intestinale, ainsi que des troubles de la nutrition. Dans le tableau de *l'iodisme* aigu, tel que nous l'ont décrite nos prédécesseurs, ces symptômes figurent d'ailleurs aussi, et paraissent s'accompagner parfois de l'atrophie de glandes sexuelles, telles que les mamelles chez la femme et les testicules chez l'homme. De pareilles manifestations sont sans doute assez rares. Cependant elles doivent bien être rapportées à l'iodisme et ne s'observent pas exclusivement, comme on l'a prétendu, dans les cas de goître; on peut les observer également à la suite de l'administration des iodures alcalins (Lewin). Celui qui se rappelle les relations existant entre l'appareil génital et la glande thyroïde (II, p. 425), celui qui ne conteste pas d'une façon absolue l'importance des testicules comme héma-

tiques albumineux réconfortants, ne trouvera rien d'étrange à ces phénomènes, mais pourra souhaiter qu'en déterminant avec précision la présence *d'iode* ou de *matières albuminoïdes iodées dans les mamelles et les testicules* on parvienne à jeter plus de lumière sur cette intéressante question. Quoi qu'il en soit, *l'usage interne de l'iode en nature* est devenu assez *rare* de nos jours, et pour ce qui me concerne, je puis vous dire que je n'ai jamais été grand partisan de l'administration interne de l'iode dans la *scrofule*, la *tuberculose de divers organes*, le *rhumatisme.* Aussi n'est-ce pas sans un certain scepticisme que je vois recommander l'iode dans les vomissements incoërcibles, le mal de mer, les troubles digestifs (RADEMACHER, OLLE, EWALD), le tétanos utérin (MÜLLER). Je tiens à signaler comme un fait intéressant au point de vue historique que KLIETSCH vient à nouveau de rompre une lance en faveur de l'emploi de l'iode dans la fièvre typhoïde, recommandé déjà dans cette affection par MOURSOU en 1867, et que BOUVEYRON en 1874 a préconisé *l'iode à l'intérieur* (ce que MARTIN avait fait en 1821 et ZEISSL après lui) dans la syphilis, maladie dans laquelle, d'après RICHTER, les patients supportent des doses relativement considérables d'iode sans que celles-ci produisent des effets fâcheux.

Modes d'administration et dosage. Pour *l'usage interne*, l'iode en nature n'est plus guère employé, bien que notre Pharmacopée pourrait faire supposer le contraire, attendu que l'iode a trouvé place dans le tableau des doses maximales. *En effet, sa volatilité, ses propriétés oxydantes s'opposent à ce qu'on puisse le prescrire, associé à d'autres substances solides, sous la forme pilulaire ou pulvérulente. La seule forme sous laquelle l'administration de l'iode soit possible est celle d'une solution.* La solution officinale est la solution alcoolique: *Solutio iodii spirituosa* ou, comme l'appellent les praticiens cherchant toujours à abréger et ne se souciant guère de l'exactitude des dénominations, la teinture d'iode (*tinctura iodii*), qui est une solution à $8^0/_0$ d'iode dans de l'alcool concentré: l'alcool concentré contient 89 à $90^0/_0$ d'alcool. Dans cette solution alcoolique *se forment, principalement lorsqu'on ne la met pas très soigneusement à l'abri de l'air et de la lumière* (POPIEL), *mais même dans ces conditions*, de petites quantités d'acide iodhydrique et d'éthyle iodé (VIALLET). Il semble même que parfois on prépare la teinture d'iode avec de l'alcool méthylique impur, dont le prix est relativement fort bas, de sorte que dans ces cas elle contient une forte quantité d'acide iodhydrique. Au cours d'une discussion à la société de Thérapeutique de Paris, BLONDEL attribua les symptômes de péritonite présentés par trois femmes après l'injection de teinture d'iode dans la cavité utérine, à la mauvaise qualité de la teinture d'iode employée, et POUCHET fit à bon droit observer qu'au point de vue

de la pureté du produit, la *solution de l'iode dans l'alcool absolu*, telle qu'on l'emploie en odontiatrie, *mérite de beaucoup la préférence* et qu'il est toujours désirable d'avoir à sa disposition une solution alcoolique d'iode fraîchement préparée. Une deuxième forme, non officinale chez nous, de solution iodée est celle déjà préconisée par COINDET, mais surtout recommandée par LUGOL: solution de quantités variables *d'iode* et *d'iodure de potassium* dans la proportion de 1: 2, dans une quantité déterminée *d'eau* (LUGOL se servait de trois solutions de concentration différente: 25—75 mgr. I et 50—150 mgr. IK pour 100 c.c. d'eau; $^1/_2$ à $1^1/_2$ grain I et 1—3 grains IK pour 8 onces d'eau), qu'il administrait successivement à ses malades en commençant par la plus faible. L'idée de se servir par analogie de *solutions alcooliques d'iode de concentration différente*, en débutant par les plus faibles me paraît mériter de fixer davantage l'attention qu'elle ne l'a fait jusqu'ici. Au moyen d'une solution de LUGOL on peut aisément préparer, en se servant des *excipients habituels* (onguent simple, vaseline, lanoline, axonge) diverses pommades. D'autre part l'iode lui-même peut être dissous dans la proportion de 1 : 10 ou 1 : 20 etc dans l'*huile*, la *glycérine*, l'*éther*, le *collodion*, le *vasogène* (les frictions pratiquées avec le vasogène iodé à $6^0/_0$ ont même été préconisées par LEISTIKOW comme pouvant avantageusement remplacer les frictions mercurielles ou l'administration interne des iodures alcalins). Personnellement je me suis toujours tellement bien trouvé de l'emploi de la solution alcoolique d'iode associée au collodion (1: 1—3), préparation qui évite surtout la formation de l'iodure d'amidon au contact du linge empesé, que je me crois obligé d'attirer votre attention sur ce mode d'administration fort pratique.

CORONEDI et MARCHETTI, ainsi que WINTERNITZ, vantent à l'envi *l'huile iodée* (olea iodata), que l'on prépare en soumettant pendant 1 heure un mélange d'huile d'amandes stérilisée et d'iode pulvérisé, à une température de 120 à 150° C. L'iode se combine aux acides (acides gras, acide stéarique), et n'est plus en état de colorer l'amidon en bleu. Lorsqu'on veut incorporer une forte quantité d'iode dans l'huile, on se sert de l'iode chloré jaune; dans l'huile iodée à $20^0/_0$ ainsi préparée on peut également, si on le désire, dissoudre du gaïacol et du camphre. Lorsqu'on administre ces diverses huiles iodées à l'homme ou aux animaux, on peut constater que l'iode apparaît dans les urines, au moins en partie, sous forme d'iodure alcalin. Je serais enclin à appeler ces huiles une *édition améliorée de l'huile iodoformée*; toutefois j'estime qu'il convient de réserver son opinion quant à la composition exacte de ces préparations et quant à leur importance thérapeutique. CORONEDI et MARCHETTI ont essayé avec succès ces huiles dans

la tuberculose, en injections sous-cutanées et intramusculaires.

Comme dose maximale pour l'usage *interne* de la *solution alcoolique d'iode*, notre Pharmacopée indique 150 mgr. par prise (une goutte de teinture d'iode pèse environ 16 milligrammes; cela fait donc à peu près 9 gouttes), ce qui signifie qu'en règle générale on débute par une dose de 2 à 3 gouttes. La dose maximale pour un jour est de 600 mgr., soit environ 40 gouttes; mais en général on ne dépassera pas la dose de 5 à 6 gouttes, répétée quatre fois par jour. Notre *Pharmacopée n'indique aucune limite pour l'usage externe.* Et cependant, vous le savez, c'est dans ce mode d'administration que gît le plus grand danger. Quand vous faites usage pour la première fois chez un malade de l'iode en applications externes, n'employez *jamais la solution alcoolique d'iode* de notre Pharmacopée comme telle et même dans la suite du traitement, n'y ayez recours qu'exceptionnellement. Lorsque vous vous proposez de l'appliquer sur la peau, diluez-la au moyen de glycérine ou de collodion; voulez-vous pratiquer des injections intraparenchymateuses ou bien des injections dans des cavités, servez-vous de solutions à 2, 3 ou 5 % dans l'alcool absolu. Quand vous voudrez *combiner l'iode avec d'autres médicaments*, et que vous désirerez obtenir les *effets de l'iode*, soyez prudents et ne croyez pas que l'iodure d'amidon, qui se dissocie facilement, soit peu actif; ne suivez pas l'exemple de ceux qui oublient que l'iode combiné au phénol forme du *phénol iodé*, combiné au calomel et au sublimé, de *l'iodure de mercure*, combiné aux alcaloïdes, forme des composés insolubles, etc.

Toutefois une combinaison est restée en honneur, malgré l'épreuve des années: c'est celle de *l'iode avec le tannin.* SIGMUND s'en servait pour l'usage externe sous forme d'une combinaison de teinture d'iode et de teinture de noix de galle. Elle possède les avantages d'une faible solution d'iode, et possède une action astringente énergique. GUILLIERMOND, ainsi que de nos jours TOUTAIN, se sert pour l'usage externe et interne d'une combinaison de l'extrait de ratanhia avec l'iode, dont on a fait un sirop, le sirop iodotannique. On a même parlé d'nn *acide iodotannique*, mais sous l'influence de l'iode, se forment évidemment d'une part de l'acide iodhydrique, d'autre part des produits d'oxydation de l'acide tannique: l'acide gallique, l'acide ellagique, etc.; et il est permis de se demander si la *teinte rouge que prend l'acide gallique sous l'action de l'iode* est réellement due à la formation d'un produit de substitution iodé et si elle ne dépend pas simplement de la formation d'un produit d'oxydation de l'acide gallique. Ce qui est certain, comme GAY l'a montré dernièrement, c'est qu'en faisant bouillir l'iode seul avec le sucre (notamment avec le glucose ou le sucre inverti), l'iode libre disparaît,

de sorte que les sirops iodotanniques peuvent certainement contenir aussi un produit de substitution iodé des saccharides. A mon sens, on ne saurait encore définitivement se prononcer au sujet de ces préparations et de leur valeur thérapeutique, et c'est tout simplement faire de la réclame que de lancer dans le commerce le tannin iodé et les sirops et vins, dont il constitue la base, en leur décernant la qualité d'„iode directement assimilable"

Il y a déjà nombre d'années que l'on s'est efforcé de substituer à l'emploi de l'iode celui de *l'acide iodhydrique* dans le traitement de certaines maladies telles que l'asthme (Gairdner), mais ce corps, à cause de son instabilité et de sa volatilité, se prête mal aux applications thérapeutiques. Buchanan et Blair Stewart ont récemment tenté de remettre en honneur cet acide depuis longtemps tombé dans l'oubli; ce dernier l'a même préconisé sous forme de sirop (3 fois par jour 3 gouttes de sirop d'acide iodhydrique non altéré) dans la syphilis héréditaire.

Lorsque l'on voit ainsi remettre en honneur des substances tombées depuis longtemps dans l'oubli, on ne doit nullement s'étonner que dans ces derniers temps Ruhemann ait vanté à diverses reprises, à la suite des expériences de Binz et Möller, *l'acide iodique* et les *iodates*, sur lesquels Roussin et Köhler avaient déjà attiré l'attention. Il est fort douteux que les iodates doivent être rangés parmi les altérants dans le schéma thérapeutique. En dehors de l'organisme (par exemple dans l'urine en voie de décomposition) les iodates sont, il est vrai, réduits à l'état d'iodures, mais nous ne sommes guère renseignés au sujet des modifications que subissent ces sels dans le „milieu intérieur". Mais indépendamment de ces considérations théoriques, on n'a pas encore réussi jusqu'ici à convaincre les praticiens de l'excellence thérapeutique de ces sels. Non pas qu'ils ne puissent être employés; mais celui qui veut introduire de nouveaux remèdes dans notre arsenal thérapeutique, bourré d'agents chimiques, doit au moins démontrer qu'ils sont en état de produire des effets thérapeutiques qu'on ne saurait obtenir, au même degré tout au moins, par l'emploi d'autres remèdes connus. Cette démonstration, Ruhemann ne nous l'a pas donnée.

Pour ce qui concerne l'iodoforme, je vous renvoie à ce que j'ai dit à propos de ce corps au chapitre des désinfectants (I, p. 382).

SOIXANTE-SIXIÈME CONFÉRENCE.

Altérants organiques.

a) *Antisyphilitiques.* I. Racine de salsepareille. Principes actifs: trois variétés de saponines. Importance chimique et action physiologique des saponines. Action thérapeutique de la salsepareille. Mode d'administration. Décoction de Zittmann, Rob Boyveau Laffecteur. Potion de Pollini. II. *Ecorce de Sassafras.* Principes actifs. Composition chimique et action physiologique du safrol (et autres esters de l'acide phénique). Intoxication aiguë et chronique par le sassafras. III. *Bois de gaïac.* Eléments constituants. Emploi thérapeutique. Décoction de bois. Racine de saponaire. Stipes de douce-amère. Herbe de violette tricolore.

b) *Antiscrofuleux: feuilles de noyer:* leurs éléments constituants et leur action thérapeutique. Glands torréfiés. Café de glands. Cacao de glands.

c) *Antiarthritiques. Semences de colchique.* Colchicine, colchicéine et oxydicolchicine. Action physiologique. Action thérapeutique. Vin, teinture de semences de colchique. Dosage. Susceptibilité individuelle. Emploi thérapeutique. Mode d'administration.

d) *Anticarcinomateux. Ecorce de condurango.* Composition; substances constituantes analogues aux glycosides. Action physiologique. Emploi thérapeutique. Mode d'administration.

e) *Antidiabétiques. Syzygium jabolanum.* Résultats peu concluants obtenus au moyen de cette substance dans le diabète expérimental et spontané.

Je vous propose à présent, Messieurs, de passer en revue à vol d'oiseau les *altérants organiques*, qui ont leur place indiquée à côté des altérants inorganiques. Depuis longtemps un certain nombre de simples sont employés en médecine à cause de leurs propriétés altérantes, tout comme le mercure, l'iode et l'arsenic; leur emploi toutefois est basé presque exclusivement sur l'empirisme et n'est dicté que très rarement par des considérations rationnelles. C'est précisément parce qu'il s'agit de remèdes pour ainsi dire purement empiriques, que je les classerai simplement d'après la maladie, la dyscrasie, l'infection qu'on croit pouvoir combattre grâce à leur aide.

Parmi les altérants organiques, je vous parlerai en premier lieu des:

a) *Altérants antisyphilitiques.* De nos jours, ces simples sont presque entièrement tombés en désuétude et personne ne s'intéresse guère

plus à la discussion si animée autrefois concernant le point de savoir s'il faut préférer à la médication mercurielle le traitement de la syphilis par les décoctions et les extraits de végétaux favorisant la sudation, la sécrétion de salive et d'urine, d'une manière répondant à la description de Frascator. Depuis que les vertus antisyphilitiques de l'iode et des iodures alcalins ont été mises en lumière et largement mises à contribution dans le traitement de la syphilis, depuis que l'on a définitivement renoncé aux cures mercurielles par saturation, lesquelles exposaient à de si graves dangers, cette discussion s'est apaisée, faute de contradicteurs. Qui donc de nos jours s'échauffe encore dans la défense de la salsepareille tant réputée, du sassafras autrefois si fort en honneur, du bois de gaïac et de tant d'autres remèdes?

I. Racine de salsepareille. Les Zarza Parilla, racines adventives de diverses variétés de Smilax, sont caractérisées par une richesse toute spéciale en saponines. On donne ce nom, comme vous savez, à des corps formant une espèce de glycosides, ayant pour formule générale $Cn\,H_2n\text{-}8\,O_{10}$; la *saponine* extraite du bois de saponaire, qui fait si abondamment mousser l'eau et qui exerce sur la peau et les muqueuses une irritation intense provoquant l'éternuement, le flux lacrymal ainsi que des phénomènes inflammatoires, est le prototype de ces corps. Les recherches de Kobert et de W. Schulz nous ont appris que la salsepareille contient trois saponines différentes: la salsepareille-saponine. $C_{20}\,H_{32}\,O_{10}$, désignée autrefois sous le nom de *smilacine*, la *sarsasaponine* $C_{22}\,H_{36}\,O_{10}$ et la *parilline* $C_{26}\,H_{44}\,O_{10}$. Les saponines sont également des éléments constituants du senega, du quillaya, de la digitale; c'est ainsi que la *digitonine* (appelée digitine par les Français) doit sa terminaison *onine* exclusivement au fait que cette substance est considérée comme appartenant au groupe des saponines. L'action fort irritante des saponines est cause que l'administration interne de la salsepareille donne lieu à une vive irritation de la muqueuse du tractus intestinal tout entier, irritation qui se traduit par une salivation abondante, des vomissements, de la diarrhée et de la gastroentérite. Toutefois lorsque la dose administrée est minime, tout se borne à une légère excitation des muqueuses buccale et stomacale, telle qu'elle se produit sous l'influence des digestifs amers, salins et carminatifs. On a surtout attribué à la salsepareille des effets diurétiques et diaphorétiques. Si ceux-ci sont réels, ils ne pourraient s'expliquer, d'après Kobert et Schulz, que difficilement par l'action des saponines comme telles. Lorsque les saponines circulent dans le sang, elles déterminent de l'hémoglobinémie, exercent en outre une action paralysante sur le myocarde, et, à cause de leur élimination par la muqueuse intestinale et par les reins, donnent

lieu à des diarrhées, à une néphrite légère, etc. Mais lorsque les saponines (Sapo-toxines de SCHMIEDEBERG) sont prises à l'intérieur, elles ne sont *pas* résorbées. Ce n'est donc pas à elles qu'on peut attribuer les effets diurétiques, etc., voilà le raisonnement de KOBERT et SCHULZ. Ce raisonnement est-il bien exact? Quelles preuves peut-on fournir pour démontrer que, dans l'administration interne, les saponines ne sont pas résorbées à dose minimale? Pourquoi des doses minimales ne pourraient-elles pas passer dans le sang et contribuer à produire les effets que l'on constate après administration interne de la salsepareille? Et, outre les saponines, les racines de *Smilax* ne peuvent-elles contenir d'autres principes actifs? Ou bien toute l'action antisyphilitique de la salsepareille n'est-elle qu'un mythe, comme le veut SCHMIEDEBERG qui, plus royaliste que le roi, croit devoir renchérir sur l'opinion défavorable émise par BÖCKER au sujet de ce remède et estime que la salsepareille ne trouve guère d'applications qu'à cause de ses vertus expectorantes? A mon avis, SCHMIEDEBERG et son école vont ici incontestablement beaucoup trop loin. Les expériences pharmacologiques n'ont jamais pu prévaloir contre des faits cliniques; tout ce que nous pouvons dire, c'est que nous ne pouvons expliquer ni justifier l'action de la salsepareille dans le traitement de la syphilis, action dont nos pères n'ont eu qu'à se louer durant des siècles.

La salsepareille, que CANTANI range simplement dans le groupe des médicaments âcres antidysentériques et qui se prescrit de préférence sous forme de *décoction* (10 à 20 gr. pour 100 en 24 heures, de préférence avec 300—400 gr. de liquide) est l'élément constituant principal de la célèbre DÉCOCTION DE ZITTMANN (J. P. ZITTMANN 1677—1757), qui eut une si grande célébrité au 18e et dans la première moitié du 19e siècle et qui contient manifestement du mercure. La décoction de salsepareille préparée d'après les prescriptions de ZITTMANN était, en effet, soumise à une deuxième ébullition pendant laquelle on laissait pendre dans le liquide un petit sachet en toile contenant du calomel, du cinnabre et de l'alun. Le ROB BOYVEAU LAFFECTEUR, autrefois chaudement recommandé dans les journaux, n'est pas autre chose qu'un sirop de salsepareille composé. De même la POTION DE POLLINI, qui jouissait dans le temps d'une si grande réputation dans les pays de l'Europe méridionale, est aussi constituée principalement par une décoction de salsepareille.

II. En deuxième lieu, notre Pharmacopée a conservé le BOIS DE SASSAFRAS (lignum sassafras). Le bois de sassafras fourni par le Laurus sassafras, ou sassafras officinal, fam. des Laurinées, renferme comme élément principal une huile éthérée, constituée par un mélange de pinène, phellandrène, camphre, safrol, eugénol et

sesquiterpène (SCHIMMEL) et désignée sous le nom de ***huile de sassafras*** (oleum sassafras).

Le safrol et l'eugénol sont des phénolesters de structure compliquée. Nous avons déjà fait la connaissance de l'eugénol en étudiant les clous de girofle (II, p. 79); le safrol a pour formule

$$C_6H_3\begin{cases} CH_2-CH = CH_2 \\ -O \\ O \end{cases}\!\!>CH_2$$

, c'est donc la combinaison méthylène-éthérée d'un dioxyallylbenzol. Ce n'est pas, comme l'eugénol, une substance à peu près inoffensive; c'est au contraire un poison énergique. D'après HEFFTER, ce serait même *l'huile éthérée la plus toxique* que nous connaissons jusqu'ici; et dans ces dernières années, depuis la communication de HILL, on a publié divers cas d'empoisonnement par l'huile de sassafras, principalement en Amérique. Dans l'intoxication aiguë le safrol agit comme narcotique, diminue notablement l'excitabilité réflexe, paralyse les centres vaso-moteurs et détermine la mort par paralysie du centre respiratoire. Outre l'intoxication aiguë, HEFFTER a eu l'occasion d'observer chez les mammifères des effets toxiques subaigus et chroniques: l'animal — et cela est surtout manifeste chez le chat — maigrit à vue d'oeil, et après la mort ou constate des lésions dégénératives très prononcées dans divers organes, notamment dans le foie et dans les reins. Les lésions anatomo-pathologiques rappellent celles que l'on observe après l'empoisonnement par le phosphore. Le sassafras serait-il peut-être un altérant organique, dont les effets peuvent s'interpréter d'une manière rationnelle, tout comme ceux du phosphore, du mercure, de l'arsenic, un métabolique organique dont la puissance égale celle du phosphore?

Non, Messieurs, l'analogie n'est qu'apparente. On n'a jamais pu constater que par l'administration de petites doses le développement des tissus ait été favorisé. D'ailleurs bien d'autres huiles éthérées (par ex. le thymol I, p. 345) et aussi un certain nombre de sels déterminent par intoxication chronique la même dégénérescence graisseuse, qui je crois, est la conséquence de l'anémie provoquée par l'irritation continue du canal intestinal et par l'état d'inanition où se trouvent les animaux. Bien que le safrol s'élimine surtout par les poumons, et cela sans avoir subi de modifications, une partie cependant de l'huile éthérée se transforme en acide pipéronylique et probablement en composé glycocollique de cet acide (ac. pipéronylurique). Quant à son action thérapeutique, le sassafras la doit à ses propriétés diurétiques et diaphorétiques qu'il partage avec la plupart des huiles éthérées. On a administré le sassafras dans la syphilis, sous forme d'infusion (20 à 50 gr. pour un $^1/_2$ litre d'eau) ou bien d'huile de sassafras à la dose de quelques gouttes.

III. Le *bois de gaïac*, LIGNUM GUAJACI (Zypaphyllacée), de même que la résine de gaïac, donne par distillation sèche un ester qui vous est bien connu: le pyrocatéchine-monoéthylester: le *gaïacol* (I, 341), qui rappelle par ses propriétés physiologiques les substances du groupe du safrol. Le bois de gaïac renferme en outre de la *vanilline*, et l'huile de gaïac est connue dans la parfumerie moderne sous le nom d'huile de champaca et très appréciée à cause de son excellent parfum. ULRICH VON HUTTEN considérait le gaïac comme un antisyphilitique des plus énergiques; de nos jours ce remède n'est plus guère prescrit par les médecins.

Il en est de même des *Espèces ligneuses* (Species lignosae), dans la composition desquelles entrent, outre le sassafras et le gaïac, la *racine de bardane* fournie par le Lappa major, minor et tomentosa, fam. des Composées (contient de l'inuline, de l'amidon, du sucre et d'autres substances moins connues), la *racine d'oenonis* et la *racine de réglisse*. Elles servaient autrefois à préparer la *décoction ligneuse* (Decoctum Lignorum), fort réputée dans le traitement de la syphilis chronique invétérée. On a encore préconisé, pour leurs vertus antisyphilitiques et les bons effets qu'ils produisent dans les maladies cutanées, la *saponaire officinale* (Saponaria officinalis) contenant la *saponine*, la *douce-amère* (Stipites dulcamarae) fournie par le solanum dulcamarum, fam. des Solanées, contenant la solanine, alcaloïde glucosidique et la solanidine qui en est un produit de décomposition; enfin la *pensée sauvage* (Herba violae tricoloris) qui renferme également une huile éthérée.

b) Parmi les *altérants antiscrofuleux*, je vous citerai les *feuilles de noyer* (Folia Juglandis), les feuilles de Juglans regia, fam. des Juglandacées, dont les vertus ont été et sont encore appréciées du public et des médecins et qui autrefois étaient fréquemment administrées sous forme d'infusion aux enfants scrofuleux. D'ailleurs on les considérait aussi comme utiles dans la syphilis, puisqu'elles entrent dans la composition de la „Potion de POLLINI". Il est probable que dans ces cas leur action bienfaisante doit être attribuée au tannin, à la substance amère qui a reçu le nom de juglandine et à l'huile éthérée qu'elles contiennent, outre l'inosite, et que leur effet est avant tout celui d'un remède amer aromatique, sans qu'elles aient une action altérante proprement dite. Un autre remède antiscrofuleux, autrefois en vogue, et fourni par les fruits du chêne, les glands de chêne torréfiés, dont on faisait déjà au commencement de ce siècle en les mélangeant au café, un café aux glands, a été remis en honneur depuis une quinzaine d'années, sous forme de *Cacao aux glands* (glands torréfiés associés au chocolat). Ce produit semble être d'une réelle utilité dans les troubles digestifs des enfants scrofuleux (HULSHOFF), sans qu'on puisse

toutefois lui décerner le titre de remède altérant. Les glands ne sont plus aujourd'hui inscrits dans aucune Pharmacopée.

c) Des propriétés *anti-arthritiques et antirhumatismales* énergiques caractérisent la GRAINE DE COLCHIQUE (Semen Colchici), la semence mûre du colchique d'automne, fam. des Liliacées. Ces graines renferment comme principe actif un alcaloïde, la colchicine: $C_{22} H_{25} NO_6$, que l'on doit considérer comme la méthylcolchicéine ($C_{21} \begin{matrix} CH_3 \\ H_{22} \end{matrix} NO_6$), la colchicéine ayant pour formule $C_{21} H_{23} NO_6$. La colchicéine et la colchicine sont des poisons énergiques. Déjà à la dose de 1 à 2 milligrammes, et même à dose moindre, la colchicine tue les mammifères. Son action physiologique a été étudiée avec un soin tout particulier par MAIRET et COMBEMALE et surtout par JACOBI. Bien que dépourvue de propriétés irritantes locales, la colchicine excite la péristaltique intestinale d'une manière tellement énergique qu'il en résulte, probablement par l'intermédiaire de l'appareil ganglionnaire, des vomissements violents, de la diarrhée et la contracture des fibres musculaires intestinales. En même temps elle produit une diurèse intense, et son action paralysante sur le système nerveux central est tellement énergique que l'on pourrait parler d'une paralysie ascendante aiguë, vu que le centre respiratoire est atteint en dernier lieu et que les centres cardiaque et vaso-moteur subissent à peine son action. Chez la grenouille, la colchicine ne paraît guère toxique: cet animal supporte une dose de 40 à 50 milligr. Cette différence d'action s'explique par le fait que la colchicine n'est de loin pas aussi toxique que son produit d'oxydation : l'oxydicolchicine, qui se forme instantanément dans le sang des mammifères, mais qui, chez la grenouille, exige un certain temps pour se produire.

Toutefois les effets physiologiques que nous venons d'indiquer ne jettent pas la moindre lumière sur l'action antiarthritique de la colchicine. MAIRET et COMBEMALE, et plus tard SCHULZ, ont cru, il est vrai, pouvoir expliquer cette action en montrant que la colchicine détermine l'hyperémie des articulations et de la moelle épinière, mais ce fait est formellement nié par GRANOW et JACOBI. D'autre part TAYLOR a cru observer chez les arthritiques, après l'administration du colchique, une action favorable sur les échanges nutritifs, action qui se manifesterait par une élimination plus active de l'urée et de l'acide urique par l'urine; mais FAWCETT ne put confirmer les faits signalés par TAYLOR et trouva même que, sous l'influence du colchique, l'élimination par l'urine de l'acide urique contenu dans le sang est plutôt ralentie. Et comme l'action antiarthritique ne peut certes pas être exclusivement attribuée aux propriétés analgésiques du colchique, il faut convenir que nos

connaissances à ce sujet se réduisent encore exclusivement aux données fournies par l'empirisme tout pur. L'action cathartique et diurétique du colchique et de la colchicine ne peut être mise en doute; grâce à elle ces remèdes peuvent, de même que la coloquinte, par ex., rendre service dans les cas d'hydropisie. Mais pas plus que les précédents, ces effets physiologiques, qui s'accompagnent souvent de symptômes manifestes de néphrite, ne nous donnent la clef de l'action antiarthritique, tant de fois constatée par l'observation clinique.

Le colchique s'administre, sous forme de vin ou de teinture, dans la *goutte*, le *rhumatisme*, *l'arthrite déformante*, le *rhumatisme chronique*, etc. Le *vin de colchique* se prépare en mélangeant 1 p. de graines de colchique, 1 p. d'alcool dilué et 9 p. de vin. La *teinture de colchique* s'obtient en traitant 1 p. de graine de colchique par 10 p. d'alcool dilué. Les doses maximales sont les mêmes pour les deux préparations; 2 gr. par dose, 6 gr. par jour. Il est toutefois prudent de débuter par une dose de 400 à 500 milligr. Ordinairement on obtient les meilleurs résultats dans les formes plus ou moins aiguës, en administrant 1 à 3 gr. par jour. Comme la susceptibilité individuelle à l'égard du colchique est très variable, que certains malades supportent de fortes doses de colchique tandis que d'autres n'en supportent pas même des doses minimes, il est bon d'être très prudent les premières fois que l'on prescrit ce médicament. Bien que les intoxications médicamenteuses par le colchique ne soient pas très fréquentes, on en connaît cependant des exemples. J'ai eu moi-même l'occasion de constater l'action extraordinairement énergique qu'exerce le colchique sur le système nerveux central chez deux garçons de pharmacie de notre officine communale, qui, un beau dimanche, n'ayant pas de liqueur plus agréable sous la main, jetèrent leur dévolu sur le vin de colchique de la pharmacie et succombèrent déjà le lendemain en présentant les symptômes de collapsus et de paralysie progressive.

Tobias et Thompson ont récemment recommandé le *salicylate de colchicine* sous le nom de *colchisal*, à la dose de $^3/_4$ de milligr. toutes les 3 à 4 heures. Quant à la *colchicine*, on l'administre à la dose de $^1/_2$ à 2 mgr., sans dépasser 2 à 5 milligr. par jour. Mais à mon avis il n'existe pas le moindre motif pour préférer l'alcaloïde retiré du colchique au vin de colchique.

d. Le quatrième *altérant* organique est un *anticancéreux*. Lorsqu'en 1871 les médecins d'Ecuador firent grand bruit autour de certains cas de guérison de cancer stomacal par l'emploi de l'Ecorce de Condurango ou de Cundurango (Gonolotus Condurango, Asclépiadacées), le premier jugement des médecins anglais et américains (Hulke) au sujet de ce médicament fut extrêmement défavorable. Il fut,

pour ainsi dire, exécuté sans phrases. Et pourtant l'écorce de condurango est certes un des meilleurs médicaments dont le médecin dispose dans le traitement du cancer de l'estomac. Non pas que, grâce à son administration, le cancer guérisse (HASSE a récemment essayé de démontrer que le cancer n'est pas absolument incurable, comme on le pense ordinairement), mais parce que sous son influence, les symptômes du mal disparaissent fréquemment pour un temps assez prolongé, parce que l'appétit renaît, les douleurs cessent et qu'il se produit un bien-être manifeste pour un certain temps (RIESS, FRIEDREICH, LEHMANN). Ce fait empirique est, à mon avis, incontestable et je me reprocherais de ne pas essayer le condurango chez tout malade atteint d'affection cancéreuse du tractus intestinal. Mais l'interprétation de cet effet thérapeutique nous échappe complètement. BRUNTON, KOBERT, GUYENOT, JUKNA, BARGIONI ainsi que BOCQUILLON et PERRET se sont efforcés de recueillir des données scientifiques relatives aux éléments actifs du Condurango et à leur action physiologique. Aujourd'hui il paraît très probable que les principes actifs du condurango sont des glucosides de nature spéciale, se coagulant par la chaleur et se dissolvant à nouveau par refroidissement; bien que leurs principales propriétés soient identiques, ils diffèrent entre eux par leur degré de solubilité dans divers véhicules. On les désigne sous le nom de condurangine α, β, γ, δ; en se décomposant (en condurangétine et en sucre), ils donnent des quantités variables de glycose. Ces glucosides exercent une action toxique sur le système nerveux central. Ils exagérent la sensibilité, donnent lieu à des symptômes d'ataxie locomotrice et de paralysie, déterminent de la dyspnée et des convulsions et s'éliminent par les reins qui, sous leur influence, deviennent facilement le siège de phénomènes inflammatoires; leur action sur le coeur de grenouille rappelle par certains côtés celle de la digitale (arrêt systolique). Mais l'imagination même la plus hardie ne saurait déduire de ces propriétés physiologiques ou expliquer par elles l'action thérapeutique du condurango. Il importe d'ailleurs de faire remarquer que, selon toute probabilité, les glycosides du condurango ne sont pas résorbés ou ne le sont qu'en minime partie. Il semble en outre qu'il faille leur attribuer une action anesthésique locale, analogue à celle des alcaloïdes de la coca (LEMOINE), tandis qu'en leur qualité d'amers ils contribueraient à améliorer l'appétit. L'action bienfaisante du condurango se trouverait ainsi suffisamment expliquée. En réalité bien des questions relatives à ce point restent à résoudre et bien des recherches encore à instituer. Tout ce que l'on peut affirmer avec certitude, c'est que l'action du condurango n'est certes pas exclusivement due aux propriétés amères de ce

médicament. On administre le condurango soit sous forme d'un macéré-décocté (15 : 150), dont on donne trois ou quatre fois par jour une cuillerée à soupe, soit sous forme de vin (10 pr. 100 gr. de vin) à la même dose. Comme médicament activant la sécrétion du suc gastrique, le condurango doit céder le pas à la noix vomique (WAGNER). Quant à la condurangine, jusqu'ici il n'existe aucun motif pour préférer son emploi à celui de l'écorce de condurango.

e) Pour terminer la série des altérants organiques, je vous parlerai encore du *Jambul* ou de la *graine de Jambul* (Semina Jambolani), fournie par une Myrtacée qui croît abondamment dans les Indes Néerlandaises, le *Syzygium Jambolanum*. On a attribué des propriétés *antidiabétiques* aux graines, à la racine, à l'écorce du Syzygium, et l'on a prétendu que l'action de ce médicament sur les échanges organiques est tellement énergique dans le diabète, que l'élimination du sucre par l'urine diminue considérablement, alors même que le malade continue à faire usage d'hydrates de carbone. Aucun des nombreux observateurs et expérimentateurs (GRAESER, EGASSE, COLOSANTI et LEONI, QUANJER, VAN DEN BERG etc.) qui se sont occupés de la question n'a, à mon avis, établi qu'il existe une relation de cause à effet indiscutable entre l'administration du Syzygium et la diminution de la glycosurie dans le diabète expérimental (phloridzique ou pancréatique) ou spontané. Même les expériences de COLASANTI, qui s'est imposé la tâche de déterminer quotidiennement la quantité de sucre éliminée par des chiens diabétiques auxquels on avait enlevé le pancréas et que l'on avait soumis à un régime invariable (un de ces chiens nous fut présenté à la section pharmacologique du Congrès de Rome), même ces expériences, dis-je, ne me paraissent pas justifier les conclusions que leur auteur en a déduites. Dans un cas, l'élimination du sucre ne subit pas la moindre diminution et varia beaucoup d'un jour à l'autre; dans le deuxième, chez qui l'élimination du sucre était également sujette à des fluctuations quotidiennes considérables, la glycosurie diminua en effet sous l'influence de l'administration du Syzygium dans des proportions notables, mais elle ne disparut à aucun moment. De l'exposé des expériences on peut nettement conclure que le Syzygium, si tant est qu'il ait eu une certaine influence, n'avait certes pas la pleine confiance de l'expérimentateur; en effet, après qu'on en eut cessé l'emploi, la glycosurie augmenta au bout de peu de temps, tandis que l'animal présenta manifestement les symptômes d'amaigrissement et d'épuisement propres au diabète et auxquels il succomba, sans qu'on songeât à ce moment à lui donner le Syzygium, qui pourtant aurait eu là une superbe occasion de montrer ses propriétés curatives. De même le Dr. POSTHUMUS, dont la thèse bien

étudiée peut être considérée comme un plaidoyer en faveur de l'emploi du Syzygium Jambolanum dans le diabète, obtint, dans les différents cas où il essaya ce remède, des résultats tellement dissemblables, et dans chaque cas en particulier des variations si prononcées de la quantité de sucre éliminée chaque jour, que ses chiffres ne me paraissent pas davantage fournir la preuve désirée. D'autre part comme il est indispensable, pour obtenir un résultat favorable, de réduire dans de fortes proportions l'ingestion des hydrates de carbone, le Syzygium peut être considéré *tout au plus* comme un *adjuvant du traitement*, ce qu'admet d'ailleurs POSTHUMUS. Aussi la confiance placée par les cliniciens dans le Jambul a-t-elle diminué (GERLACH, LENNÉ), au point que cette plante court le risque d'être reléguée dans la chambre du bric-à-brac avant même que l'on connaisse exactement sa composition (tout ce qu'on sait c'est qu'elle contient une résine et de la lévulose, POSTHUMUS) et avant qu'on ait eu l'occasion de vérifier l'hypothèse de HILDEBRANDT, qui considère le Jambul comme une substance capable de s'opposer au processus de fermentation donnant naissance au sucre. Il est possible que la partie active de la plante, qui jouit de propriétés antidiabétiques, n'a pas été jusqu'ici employée en Europe ou du moins ne l'a pas été dans un état de fraîcheur convenable. Quoiqu'il en soit, aussi longtemps que nous ne connaissons pas mieux le Syzygium qu'aujourd'hui, cette plante ne peut, à mon humble avis, être considérée comme un remède pouvant rendre réellement quelques services dans le diabète sucré.

Au terme de ces considérations relatives aux altérants organiques, je vous rappellerai le jugement porté à tort par HIRTZ sur tous les altérants sans distinction mais qui sans aucun doute peut s'appliquer à ceux-là (III, p. 94). „Pour autant qu'ils ont subi l'épreuve de la pratique, ils constituent en effet des médicaments dont on ne peut spécifier l'action sans courir le hasard des théories, ni nier l'efficacité, sans fermer les yeux à l'évidence".

J'en ai fini avec le groupe des altérants. Dans notre prochaine réunion nous étudierons les Adéniques.

SOIXANTE-NEUVIÈME CONFÉRENCE.

Adéniques. Sécrétoires. Diaphorétiques. Pilocarpine.

Classification et importance thérapeutique des adéniques. Physiologie des appareils glandulaires mise en rapport avec l'action des sécrétoires et des dessicatifs (adénotoniques et adénoplégiques).

D. a. Sécrétoires. Indication thérapeutique des sécrétoires. Concordance avec celle des purgatifs. Influence des sécrétoires hydragogues sur la composition et sur la circulation du sang.

D. a. 1. *Diaphorétiques.* La chaleur comme diaphorétique. Usage interne de l'eau chaude et des infusions chaudes de parties végétales, de l'eau chaude additionnée de liqueurs alcooliques. Action des essences éthérées et des liqueurs alcooliques sur les glandes sudoripares et sur le système nerveux central. ***Fleurs de sureau***, ***Rob de Sureau***, ***Fleurs de tilleul***, ***Fleurs de camomille***, ***Solution d'acétate d'ammoniaque*** et leur emploi thérapeutique.

Feuilles de jaborandi. Alcaloïdes du pilocarpus pinnatus. Leur constitution chimique, leurs liens de parenté avec la nicotine et la cytisine. Toutes les glandes (même les glandes rénales et mammaires) réagissent à l'action de la pilocarpine. Influence de la pilocarpine sur les nerfs sécrétoires, le courant lymphatique, la leucocytose, l'accumulation d'oxygène dans la vessie natatoire, la température, le diamètre de la pupille, l'accumulation de sérosité dans l'oeil, sur les fibres musculaires lisses (iris, intestin, estomac, utérus), sur le coeur et sur la pression sanguine, sur le système nerveux. Toxicologie de la pilocarpine. Transformations subies par la pilocarpine dans l'organisme.

Emploi thérapeutique: comme diaphorétique, dans les affections cutanées pour favoriser la croissance des cheveux; comme sialagogue dans la syphilis, la parotidite; comme expectorant dans le croup, l'angine diphtérique, la pneumonie, etc.; l'action sur le coeur et sur la pression sanguine doit en faire restreindre l'emploi. Impuretés. Mode d'administration. Dosage.

Cynera Scolymus. Boldo fragrans.

Nous commençons aujourd'hui l'étude, Messieurs, de la quatrième classe des médicaments à action éloignée, à savoir des *Adéniques*. Sous ce nom nous comprenons, vous le savez, les médicaments dont l'*action spéciale sur les appareils glandulaires* permet au médecin de remplir des indications thérapeutiques déterminées.

Purifier le sang, débarrasser le sang et les tissus des substances nuisibles qu'ils contiennent (produits résultant des échanges organiques, poisons ingérés, substances toxiques produites par les

bactéries, etc.), „laver le sang" suivant l'expression de SANQUIRICO, voilà une des indications thérapeutiques les plus fondées qui a sa place immédiatement à côté de l'indication des altérants. C'est une des plus anciennes, en même temps qu'une des plus simples, que nous retrouvons dans la médecine populaire de toutes les époques. Pour que cette indication puisse être remplie, il faut que les appareils glandulaires, que nous désignons sous le nom *d'émonctoires* ou qui sont en relation avec les émonctoires, soient activés dans leur fonctionnement. Les substances capables de provoquer cette suractivité ont reçu le nom de *sécrétoires* (adénotoniques) ou bien, puisque toute exagération de la fonction glandulaire va de pair avec une excrétion plus considérable de liquide et que précisément ce liquide entraîne avec lui les substances nuisibles, on leur donne aussi le nom d'*hydragogues*. Inversement la suractivité d'un ou de plusieurs appareils glandulaires peut créer un danger imminent pour l'organisme, non seulement par suite de l'épuisement de la glande qui en est la conséquence, mais aussi parce que la soustraction d'une abondante quantité de liquide au sang rend ce dernier hyperosmotique (KORANYI). Dans ce cas l'indication thérapeutique est de combattre, de restreindre cette hypersécrétion. Les médicaments préconisés dans ce but ont reçu le nom de dessicatifs (*adénoplégiques*), ou encore celui d'*anhydragogues*. L'exagération ou l'atténuation des fonctions des appareils glandulaires est par conséquent aussi la pierre de touche dans la subdivision des adéniques en sécrétoires (hydragogues) et dessicatifs (anhydragogues).

La physiologie des glandes sécrétoires nous permet, Messieurs, de comprendre, comment des agents chimiques peuvent exagérer ou modérer les fonctions d'un appareil glandulaire déterminé. Pour qu'un appareil glandulaire fonctionne convenablement, il faut qu'il soit traversé par un courant sanguin suffisamment rapide, il faut que le sang contienne des substances présentant une affinité élective pour les éléments de la glande, il faut enfin que les appareils nerveux qui régissent la sécrétion soient intacts. Par conséquent lorsqu'un appareil glandulaire fonctionne d'une manière insuffisante, lorsque nous voulons activer ses fonctions, les agents chimiques qui augmentent la vitesse du courant sanguin dans la glande, qui présentent une affinité élective pour les éléments glandulaires ou qui excitent les centres ou les nerfs sécrétoires, agiront comme adénotoniques (sécrétoires, hydragogues). Lorsque ces agents possèdent une affinité élective directe pour les éléments glandulaires ou pour les appareils nerveux de la glande, on les désigne sous le nom de *sécrétoires directs*; rétablissent-ils la sécrétion uniquement en activant la circulation sanguine dans

l'appareil glandulaire, leur action ne sera qu'indirecte (*sécrétoires indirects*). Par contre les agents chimiques capables soit de ralentir la circulation sanguine dans un appareil glandulaire, déterminé, soit de neutraliser ou d'éliminer du sang les substances douées d'une affinité élective pour les éléments glandulaires, soit enfin de paralyser les appareils nerveux sécrétoires, pourront être utilisés comme adénoplégiques, comme dessicatifs. Nous verrons dans la suite que ces considérations théoriques et aprioristiques peuvent s'appliquer de tous points à l'interprétation de l'action des sécrétoires usités, mais qu'elle ne nous permet qu'en partie de nous rendre compte de l'action des dessicatifs.

D. a. Sécrétoires. Hydragogues. Au moment où nous abordons plus spécialement l'étude des hydragogues et sécrétoires, je n'ai pas besoin de vous rappeler combien fréquemment nous avons dejà rencontré sur notre route des agents chimiques qui, bien qu'appartenant à une classe de médicaments tout à fait différente, doivent en grande partie leur action thérapeutique à l'influenee qu'ils exercent sur les sécrétions glandulaires. Les préparations mercurielles et iodées, les altérants organiques vous sont encore trop présents à l'esprit pour qu'il soit nécessaire de vous les citer; mais les irritants du tractus intestinal: digestifs salins, amers, carminatifs, et surtout les purgatifs ne sont-ils pas de vrais médicaments sécrétoires au point de vue thérapeutique, et le canal intestinal n'est-il pas précisément un émonctoire de premier ordre, comme doit nous le rappeler l'aphorisme „qui bene purgat, bene curat"? Toutefois, leur action sécrétoire dépend presque exclusivement de l'irritation locale des nerfs de la muqueuse et de la transmission de cette irritation à l'appareil glandulaire, et leur effet thérapeutique n'a rien à voir avec l'action résorptive. Par contre, pour que l'effet thérapeutique des sécrétoires, que nous allons étudier maintenant, se produise, la résorption du médicament est une condition sine qua non. Et cependant *il n'existe aucune différence entre le résultat thérapeutique final des agents sécrétoires n'agissant qu'après résorption et celui des purgatifs (laxatifs) à action locale.* Lorsqu'à propos des laxatifs je vous ai expliqué comment l'excrétion plus grande de liquide à laquelle donnent lieu ces médicaments pouvait répondre à plus d'une indication, je vous ai esquissé les indications thérapeutiques des sécrétoires en général. *C'est pourquoi le qualificatif d'hydragogue convient aussi bien aux purgatifs qu'aux médicaments sécrétoires, parce que dans tous les cas d'hydropisie, dans la pléthore hydrémique, dans diverses intoxications, ils peuvent débarrasser le sang des matières toxiques qu'il renferme et parce qu'ils peuvent modifier considérablement, grâce à l'élimination de liquide, la différence réduite à un minimum entre la pression du sang*

artériel et celle du sang veineux, ainsi que la tension des liquides contenus dans les tissus. Par suite de l'élimination plus abondante de liquide par les appareils glandulaires, le sang perd de l'eau et, en même temps que celle-ci, certaines substances qui peuvent être en ce moment nuisibles à l'organisme. Par le fait même la circulation du sang, dont la composition et la pression osmotique se rapprochent maintenant davantage de la normale, s'accélère, parce que la plaine inondée est débarrassée de ce qui la surchargeait et que le fonctionnement de l'appareil à pompe foulante et aspirante — qui se trouve au milieu — rencontre moins de résistance. La composition chimique du sang et le mécanisme de la circulation peuvent par conséquent être modifiés tous deux favorablement par les sécrétoires, et, au point de vue thérapeutique, les médicaments purgatifs et sécrétoires n'agissent pas seulement comme hydragogues, mais jusqu'à un certain point comme hématokinétiques (III, p. 3).

Outre le canal intestinal et les glandes qui y sont annexées, la peau et les reins constituent également des émonctoires importants par où s'élimine l'eau du sang. Parmi les agents sécrétoires, il faut donc ranger en première ligne les médicaments qui sont capables de provoquer une exagération *a*) *de la sécrétion sudorale*, *b*) *de la sécrétion urinaire.* Mais si l'on considère la grande importance que les anciens médecins aussi bien que les physiologistes modernes attachent au foie et à la sécrétion biliaire, il importe de regarder comme indication thérapeutique spéciale celle qui consiste à favoriser et à exagérer la sécrétion biliaire et d'admettre une troisième variété d'agents sécrétoires, à savoir *c*) *les cholagogues.* Enfin, je range encore dans le groupe des sécrétoires: *d*) un certain nombre d'agents chimiques auxquels le médecin recourt non seulement pour favoriser les sécrétions des muqueuses de l'appareil respiratoire, mais encore pour provoquer l'élimination des sécrétions muqueuses qui se sont accumulées à leur surface. On donne à ces agents le nom d'*expectorants*, de *béchiques* (βήσσω = tousser), parce qu'ils excitent la toux; et, de même que pour la production de l'effet final des purgatifs une péristaltique énergique est indispensable, de même les expectorants ne sauraient produire les effets qu'on recherche par leur administration sans des contractions énergiques des muscles de la respiration.

D. a. I. Diaphorétiques, sudorifiques. Ce ne sont pas seulement les agents pharmaceutiques qui nous fournissent les moyens de provoquer la perte de liquide par la surface cutanée; l'application de la chaleur sous diverses formes: bains chauds, bains de vapeur (employés soit localement, par exemple en plaçant près de la face externe des membres inférieurs des cruchons remplis d'eau chaude

ou des briques chauffées que l'on enveloppe dans des linges mouillés, soit appliqués à la fois sur toute la surface des téguments sous forme de bains turcs — irlandais — romains), l'air chaud (le phénix à air chaud), l'air surchauffé à 100° ou 140° C. (appareil de TALLERMAN, MENDELSOHN), le sable chaud (GRAWITZ), produit rapidement et d'une manière manifeste une exagération de la sécrétion sudorale. Cette hyperhidrose s'accompagne toujours d'hyperémie active. On peut donc se demander si la sécrétion sudorale est la conséquence de l'hyperémie ou bien si l'une et l'autre doivent être considérées comme des processus réflexes, dus à l'irritation des nerfs thermiques transmise aux centres sudoral et vasomoteur. La première explication, à elle-seule, est certes insuffisante. L'hyperémie artérielle de la peau et l'hyperhidrose ne sont, en effet, pas toujours nécessairement associées, et plus d'un exemple de rougeur intense de la peau sans transpiration vous vient sans doute aussitôt à l'esprit. Mais ce ne sont pas seulement ces applications chaudes sur la *peau* qui ont un effet *sudorifique* (l'obstacle apporté à l'évaporation en certaines régions des téguments peut aussi favoriser la sécrétion sudorale, comme le démontre l'application sur la peau d'ouate ou de compresses humides recouvertes de gutta-percha laminé et maintenues en place par un bandage); la pratique montre que *l'ingestion de boissons chaudes* provoque une sudation très marquée. Celle-ci est due en partie à la légère élévation de température que subit le sang sous cette influence, mais principalement à l'excitation thermique intense de la muqueuse stomacale, excitation qui donne lieu aux mêmes processus réflexes que les applications chaudes sur la peau Bien que l'action sudorifique de l'eau chaude prise en grande quantité soit incontestable, c'est aller trop loin que de nier toute influence spécifique sur la sécrétion sudorale (OESTERLEN) aux infusions réputées de tout temps comme sudorifiques, telles que l'infusion de fleurs de sureau (FORES SAMBUCI) 5—15: 100 d'eau, de fleurs de tilleul (FLORES TILIAE), de têtes de camomilles (FLORES CHAMOMILLAE), au lait d'anis, aux grogs faits à l'eau de citron chaude additionnée de cognac et de sucre, au vin chaud, au punch, etc. et de les considérer tout simplement comme identiques à l'eau chaude pure. Leur action sudorifique revient indubitablement pour une part aux *substances volatiles* qui y sont contenues, *aux essences éthérées*, *aux alcools*, etc.; et leur effet utile ne consiste pas seulement à rendre possible, grâce à leur goût agréable, l'ingestion d'une quantité abondante d'eau chaude (DUJARDIN-BEAUMETZ). Lorsqu'on considère que les combinaisons de *terpènes*, de *camphres* et *d'esters*, que les *boissons alcooliques* ont une *action évidente sur les reins*; que les breuvages chauds que je viens d'énumérer jouissent aussi

jusqu'à un certain point de propriétés diurétiques (le sureau, Sambucus nigra, a même la réputation d'un bon diurétique : LEMOINE, RAPHAËL); que les sécrétions sudorale et urinaire peuvent se compenser, on ne se hasarde pas trop en admettant que les *huiles éthérées* du sureau (dont la composition est inconnue), des fleurs de tilleul (dont la composition n'est pas davantage connue) et des fleurs de camomille (II, 79), etc. sont douées d'une *affinité élective pour les glandes sudoripares*. Il ne faut pas non plus perdre de vue qu'il y a lieu de songer à une *excitation des centres présidant à la sudation qui ont leur siège dans le système nerveux central*. Chez l'homme, la fonction sudorale est très manifestement soumise à l'influence du système nerveux central (sueur de l'angoisse, sueur mortelle); et les recherches de MARMÉ, LUCHSINGER, NAWROCKI (surtout celles de MARMÉ relatives à l'action diaphorétique du camphre) nous donnent le droit de voir dans ces substances volatiles, qui à tant de points de vue peuvent être considérées comme des excitants du système nerveux, également des agents exerçant une action excitante sur les centres de la sudation.

Dans ce groupe des diaphorétiques (auxquels il faut rattacher l'infusion de *Romarin sylvestre*; SCHNABL, et probablement aussi une série d'autres sudorifiques tombés en désuétude) c.-à-d. dans le groupe des médicaments provoquant la transpiration par l'*excitation des centres sudoraux*, il faut ranger la solution d'un sel ammoniacal organique : l'ESPRIT DE MINDERERUS (MINDERER R., médecin militaire allemand du milieu du 17e siècle) tant apprécié par BOERHAAVE, la Solution d'acétate d'ammoniaque († SOLUTIO ACETATIS AMMONICI de notre Pharmacopée), que l'on prépare en faisant bouillir 10 p. d'ammoniaque avec 12 p. d'acide acétique, et qui s'administre de préférence dans de l'eau chaude (10—50 : 100). Selon toute probabilité, ce sel ammoniacal jouit d'une affinité élective vis-à-vis des glandes sudoripares tout comme vis-à-vis des reins; mais les recherches manquent sur ce sujet, et on ne sait pas encore si l'acétate d'ammoniaque s'élimine par la sueur sous forme de carbonate. Toutefois *l'excitation des centres sudoraux par les sels ammoniacaux* ne saurait être révoquée en doute. L'action générale excitante des sels ammoniacaux, sur laquelle nous reviendrons plus tard, rend déjà fort probable cette excitation directe sur les centres présidant à la sudation : en outre, MARMÉ et NAWROCKI ont démontré péremptoirement, pour l'acétate d'ammoniaque, la réalité de cette excitation centrale.

Emploi thérapeutique des boissons diaphorétiques. Les agents chimiques et les préparations dont ils constituent la base (des préparations de ce genre seul le rob de sureau est officinal), qui tous favorisent la sudation grâce à leur action sur les glandes sudorales

et sur le système nerveux central, sont de nos jours beaucoup moins employés que les agents thermiques dont je vous parlais tantôt et qui à divers points de vue se prêtent mieux aux applications thérapeutiques, tout en étant plus fidèles dans leur action. Dans *l'hydropisie rénale*, dans la *pléthore hydrémique*, les médecins contemporains auront plus volontiers recours, pour provoquer la transpiration, aux bains chauds, etc., qu'à l'administration interne des médicaments que je viens de vous énumérer. Si de nos jours ceux-ci s'emploient encore fréquemment en cas de *menace de* rhume, de *douleurs et d'affections rhumatismales*, c'est moins sur le conseil du médecin que de l'initiative du malade lui-même. A part l'acétate d'ammoniaque, ils sont devenus des remèdes domestiques négligés, auxquels même les personnes ayant chez elles une baignoire, etc. renoncent assez souvent. Les *cures systématiques de sudation*, telles qu'on les a recommandées autrefois dans le *traitement de la syphilis*, ne sont plus en usage, et ne trouvent plus guère leur application que dans l'obésité. D'ailleurs l'importance de la diaphorèse, tant au point de vue prophylactique que thérapeutique, ne saute plus tant aux yeux des médecins de nos jours, qu'aux yeux de nos prédécesseurs. Aussi est-ce à juste titre que Baelz (se basant sur les résultats obtenus au Japon par les bains chauds de 50° R.) et Ziegelroth ont fait ressortir que, surtout grâce à la diaphorèse thermique, laquelle exerce en même temps un irritation énergique sur la peau, nous pouvons obtenir de fort beaux résultats thérapeutiques dans les maladies aiguës et chroniques.

Parmi les diaphorétiques inscrits dans notre Pharmacopée, il y en a un qui provoque une sudation abondante principalement par *excitation des nerfs sécrétoires*, donc par un mécanisme différent de celui des sudorifiques étudiés jusqu'ici. C'est une plante dont nous devons la connaissance à un citoyen d'Amsterdam, le docteur Jean Guillaume Piso, le même qui décrivit pour la première fois les admirables effets de l'ipéca dans le traitement de la dysenterie (II, p. 176). Dans son ouvrage „Brazilia medica" Piso a fort bien décrit les propriétés thérapeutiques du Jaborandi, sans toutefois parvenir à attirer l'attention sur ce médicament, à tel point que Coutinho, médecin brézilien qui signala en 1873 l'action diaphorétique du jaborandi, passa pour avoir découvert cette propriété. Découvrir ne suffit pas pour enrichir la science d'une manière durable; l'objet de la découverte ne fait vraiment partie du domaine de l'humanité que quand on attire sur lui fréquemment l'attention et qu'on le met sous les yeux de tout le monde.

La feuille de Jaborandi (non officinale) est fournie par une plante de la famille des Rutacées, le Pilocarpus pinnatus ou pinnatifolius; on en trouve au moins cinq variétés dans le commerce.

Outre l'*huile de Jaborandi* — laquelle est probablement un dipentène (SCHIMMEL) —, le Pilocarpus pinnatifolius contient deux alcaloïdes facilement cristallisables : la PILOCARPINE et la *pilocarpidine* (MERCK), ainsi qu'un alcaloïde que l'on n'est pas encore parvenu à bien isoler sous la forme cristallisée : la *jaborine*. Ces divers alcaloïdes dévient à gauche le plan de la lumière polarisée, tandis que les alcaloïdes retirés du *Pilocarpus spicatus*, bien qu'entièrement identiques à ceux du Pilocarpus pinnatus, sont sans influence sur la lumière polarisée, ce qui leur a fait donner le nom de pseudo-pilocarpine et de pseudojaborine (PETIT et POLONOWSKY).

La *pilocarpine* et la *pilocarpidine* sont des *adénotoniques*, des sécrétoires : l'action de la jaborine est analogue à celle de l'atropine et est dessicative ou *adénoplégique*. Le Pilocarpus nous fournit donc encore une fois l'exemple d'un produit végétal dans lequel des antagonistes physiologiques sont associés. Pour adopter la terminologie des anciens médecins, je dirai que la *jaborine* est le correctif (*corrigens actionis*) et la *pilocarpidine* l'adjuvant (*adjuvans*) de la pilocarpine.

La constitution chimique de la pilocarpine et de la pilocarpidine a été définie grâce aux recherches de HARNACK et MEYER, de COPPOLA et de VAN DE MOER. La pilocarpine est en réalité le dérivé méthylique de la pilocarpidine. Pilocarpidine $= C_{10} H_{14} N_2 O_2$, Pilocarpine (méthylpilocarpidine) $= C_{10} \frac{H_{13}}{CH_3} N_2 O_2$. Par sa composition chimique, la pilocarpine a des affinités étroites avec la *nicotine* $C_{10} H_{14} N_2$, et l'on a voulu voir en elle la dihydroxyméthylnicotine ; mais d'autre part, comme PLUGGE et ses élèves (VAN DE MOER) l'ont démontré, elle se rapproche de l'alcaloïde extrait du Cytisus laburnum : la cytisine $C_{11} H_{14} N_2 O$? (et l'ulexine), dont elle peut être considérée comme un dihydroxyde. L'opinion défendue par HARDY et CALMERS, suivant laquelle la pilocarpine serait l'acide β-pyridine-α-trimétylamidopropionique et la pilocarpine l'acide β-pyridine-diméthylamidopropionique (la nicotine étant l'hexahydropyridyle), a été combattue par KNUDSON. On peut en conclure que la véritable constitution de la pilocarpine n'est pas encore définitivement établie.

Quant à la *constitution de la jaborine* et de la *jaboridine*, préparée au moyen de la jaborine par HARNACK et MEYER et contenue, non pas dans le Pilocarpus pinnatus, mais dans le Piper jaborandi, elle est encore fort peu connue. La jaborine a pour formule empirique $C_{22} H_{32} N_4 O_4$. On peut l'obtenir *aux dépens de la pilocarpine*, par l'ébullition, etc.

Action physiologique. Tous les appareils glandulaires réagissent à la pilocarpine. Déjà les diaphorétiques dont je vous ai entretenus jus-

qu'ici jouissaient d'une certaine vertu diurétique ; mais la pilocarpine active énergiquement l'activité de toutes les glandes. Et cependant elle ne donne lieu qu'à une *diurèse relativement modérée.* La quantité d'eau éliminée par tous les autres appareils glandulaires est tellement abondante que l'organe chargé plus particulièrement de son élimination, dans les conditions normales, n'a plus guère à intervenir.

L'action de ce remarquable agent se démontre le mieux sur un lapin albinos, comme celui que vous voyez devant vous et chez lequel la modification du diamètre pupillaire et les variations de volume des capillaires de l'oreille se constatent avec la plus grande facilité. J'injecte à cet animal 15 milligrammes de pilocarpine en solution à 1 %; vous voyez rapidement se produire un rétrécissement manifeste de la pupille et une dilatation importante des vaisseaux de l'oreille, laquelle devient fort rouge. Mais en même temps vous observez un phénomène que vous rencontrez rarement chez le lapin. Vous voyez que les mâchoires se lèvent et s'abaissent et vous constatez bientôt que la salive s'écoule de la bouche de l'animal, d'abord sous forme de gouttes, puis sous forme d'un petit filet liquide. Pendant ce temps se produit une diminution de la fréquence des battements cardiaques, d'ailleurs fort passagère, et un début de diarrhée, qui s'exagérera dans un instant, et qui se manifeste déjà maintenant par l'expulsion d'une quantité abondante de scybales sous l'influence de l'exagération des sécrétions intestinales. Quelques secousses musculaires involontaires, qui après l'administration de doses plus fortes deviennent de véritables convulsions, se produisent, et, après que vous aurez bien voulu encore vous assurer que la pupille réagit parfaitement aux excitations lumineuses, je vais faire emmener l'animal et vous expliquer les phénomènes que nous venons d'observer. J'ajoute, et je vous le démontrerai demain, que l'urine éliminée par l'animal durant les 24 heures qui suivent l'injection de pilocarpine, contient en général du *sucre de raisin*, parfois même à la dose de $^1/_2$ à 1 %.

Je disais, il y a un instant, que tous les appareils glandulaires réagissent à l'action de la pilocarpine par une exagération de la sécrétion. Cette règle ne souffre-t-elle pas d'exception ? Les reins, avons-nous déjà vu, jusqu'à un certain point ne réagissent pas de cette manière. La sécrétion d'urine et l'élimination d'urée ne sont guère modifiées (OPPENHEIM). Par contre toutes les sécrétions liées aux fonctions du canal intestinal, de la peau et des muqueuses (sécrétions salivaire, gastrique [SANT-ANGELI], pancréatique, biliaire, intestinale, sudoripare, muqueuse), sont notablement exagérées, doublées et même triplées. Outre le rein, un autre appareil sécrétoire semble réagir d'une manière anormale à la pilocarpine :

la *mamelle.* RÖHRIG et surtout HAMMERBACHER constatèrent plutôt une diminution qu'une augmentation de la sécrétion lactée après l'emploi de la pilocarpine. Mais, fait qui à mes yeux a plus d'importance, la *teneur du lait en eau fut trouvée notablement augmentée* sous l'influence de la pilocarpine (HAMMERBACHER) ainsi que la *teneur en sucre* (CORNEVIN). L'élimination de liquide par la glande est donc exagérée, mais la quantité abondante de liquide qui s'élimine par les autres glandes est cause que les sécrétions urinaire et lactée paraissent diminuées. Ce qui montre que ces dernières sont en réalité augmentées, c'est, entre autres, la *présence de sucre dans l'urine.* Ce phénomène s'observe chaque fois que le sang se débarrasse de grandes quantités de liquide (expériences de COHNHEIM et de LICHTHEIM sur l'injection intraveineuse de grandes quantités d'une solution saline isotonique); en outre, on l'observe si fréquemment après l'emploi de diurétiques vrais, que JACOBI parle même d'un *diabète rénal.* Rappelons enfin que dans 40 °/₀ environ des cas d'empoisonnement par la pilocarpine, on constate du ténesme vésical et une exagération de la diurèse, phènomènes qui chez l'homme s'accompagnent en général de douleurs très intenses de la verge (SHERLEY).

Le *mécanisme de l'exagération de la sécrétion* s'étudie le plus aisément pour les glandes salivaires, notamment pour la glande sous-maxillaire. La parotide, il est vrai, réagit plus énergiquement à l'action de la pilocarpine que la glande sous-maxillaire, mais nos connaissances physiologiques au sujet du fonctionnement de cette dernière sont tellement parfaites qu'on ne saurait mieux s'adresser qu'à elle. Les deux nerfs qui président à la sécrétion de la glande sous-maxillaire, la corde du tympan et le sympathique, interviennent dans l'exagération de la sécrétion salivaire. Vous savez tous, d'ailleurs, que de nombreuses expériences, consistant dans l'administration simultanée ou consécutive de l'atropine et de la pilocarpine, ainsi que celles où ces deux substances sont administrées dans un ordre inverse, ont conduit les physiologistes et les pharmacologistes à considérer la pilocarpine comme un agent chimique *agissant sur les nerfs sécrétoires à l'instar d'une irritation très intense.* La glande, dans laquelle la pilocarpine a déterminé de cette manière une suractivité sécrétoire, peut être facilement ramenée au repos par l'administration consécutive de l'atropine. Mais l'antagonisme inverse ne se réalise pas; car il faut des conditions toutes spéciales (doses minimes d'atropine et doses colossales de pilocarpine) pour que l'on puisse dans quelques cas voir se rétablir par l'administration de la pilocarpine la sécrétion glandulaire tarie par l'atropine.

A côté de l'exagération des sécrétions glandulaires vient se placer

l'action lymphagogue de la pilocarpine (Spiro, Camus et Gley, Tschirwinsky). Le courant lymphatique est favorisé par la pilocarpine, d'après Camus et Gley, par suite de la contraction des muscles des vaisseaux lymphatiques; et, bien que cette action ne soit pas fort prononcée, on constate cependant dans le sang, sous son influence, des modifications qui sont l'indice d'une activité énergique des appareils lymphatiques: d'abord la leucolyse, puis la leucocytose, en même temps qu'une diminution de l'alcalinité et de la coagulabilité du sang. Le fait intéressant, signalé par Dreser, que dans la vessie natatoire du brochet la teneur en oxygène augmente, ainsi que l'élévation manifeste, mais passagère, de la température constatée par Reichert et d'autres après l'administration de la pilocarpine, élévation due à une exagération des échanges organiques, prouvent également que la pilocarpine exerce une action irritante très marquée. Cette irritation peut aisément atteindre un tel degré qu'elle entraîne l'épuisement temporaire des organes surmenés, la diminution de la température, le collapsus, etc. C'est ainsi que la pilocarpine appartient à ce groupe d'alcaloïdes qui, comme l'aconitine et la lobéline (ainsi que la cytisine, mais cet alcaloïde semble être identique à la pilocarpine), après avoir déterminé des effets hydragogues, agissent comme substances dessicatives (Aubert).

En tant qu'agent sécrétoire, la pilocarpine appartient donc à ce groupe de médicaments que nous apprendrons à connaître plus tard comme *neurotiques périphériques excitants*, comprenant la nicotine, la muscarine et la physostigmine, toutes substances antagonistes de l'atropine. Toutefois, dans l'action de la pilocarpine sur les sécrétions, je n'oserais refuser au système nerveux central une certaine part d'intervention; je considère même celle-ci comme probable, en tenant compte de l'influence exercée sur les reins et sur les glandes mammaires.

De même que les neurotiques périphériques que je viens de citer, la pilocarpine est un agent myotique, tout au moins pour les animaux dont l'*iris* est constitué par des fibres lisses; car l'iris des oiseaux et des reptiles, constitué de fibres musculaires striées, est complètement insensible à l'action de la pilocarpine (H. Meyer), bien qu'elle réagisse remarquablement à la nicotine, dont la constitution chimique est cependant fort analogue. *Le rétrécissement de la pupille produit par la pilocarpine* s'accompagne au début d'une *sécrétion exagérée de liquides* à l'intérieur de l'oeil, d'une augmentation de la pression intra-oculaire; mais celle-ci est bientôt suivi d'une diminution de pression, sur laquelle on ne peut toutefois guère compter et dont on ne peut pas profiter au point de vue thérapeutique (Schlegel). Ici encore les expériences instituées avec

l'atropine montrent que cette action sur l'iris est due à l'excitation du nerf oculomoteur commun et des fibres musculaires du sphincter irien; et l'expérience de l'antagonisme réciproque montre une fois de plus que l'action de l'atropine l'emporte sur celle de la pilocarpine.

L'action de la pilocarpine sur les *fonctions intestinales* met également en évidence, outre l'exagération des sécrétions, l'excitation des fibres musculaires de l'estomac (Schütz) et de l'intestin, ainsi que l'irritation des appareils glandulaires siégeant dans la paroi intestinale, irritation qui se manifeste aussi sous l'influence de la nicotine, etc., mais qui est beaucoup moins intense que celle produite par ce dernier alcaloïde.

L'action excitante de la pilocarpine *sur les fibres musculaires lisses* de l'utérus a été mise en lumière au Congrès international de médecine tenu à Amsterdam par van der Meij dans une série de recherches personnelles, appuyées par l'expérience clinique de Saenger, Massmann, Pigeolet et Charlier. Pas plus que son maître Lehmann (qui fut aussi le mien), il ne considère la pilocarpine comme un ecbolique pouvant être utilisé dans la pratique obstétricale. Mais ses expériences ont le mérite de démontrer d'une manière péremptoire que la pilocarpine peut provoquer les contractions de l'utérus gravide ou renforcer des douleurs déjà existantes.

Nous venons de voir que la pilocarpine excite les fibres lisses de l'iris, de l'estomac, de l'intestin, de l'utérus (peut-être aussi des vaisseaux lymphatiques) et des appareils ganglionnaires qui s'y rattachent, et qu'à ce point de vue son action est identique à celle de la nicotine. De même le *coeur*, constitué par des fibres striées soustraites à l'influence de la volonté, se montre particulièrement sensible à l'action de la pilocarpine. Chez l'homme et chez les mammifères, on ne parvient pas à mettre en évidence cette influence d'une façon aussi spéciale que chez la *grenouille*, dont le *coeur s'arrête en diastole sous l'influence de la pilocarpine*. Cet arrêt est précédé du ralentissement des contractions cardiaques, persiste durant 1/2 ou 3/4 de minute, parfois moins longtemps, et puis cesse, c'est-à-dire que le coeur semble, à un examen superficiel, reprendre son fonctionnement, les battements cardiaques recouvrant leur fréquence normale. Mais un examen plus approfondi permet de constater que l'irritation électrique, chimique et mécanique des vagues est impuissante à provoquer l'arrêt du coeur. Les terminaisons du vague dans le myocarde auraient-elles perdu, sous l'influence de la pilocarpine, la faculté d'exercer leur action inhibitrice? Nullement. Lorsqu'on irrite le sillon atrioventriculaire, ou bien lorsqu'on recourt à la muscarine, on provoque, tout

comme pour le coeur normal, l'arrêt en diastole du coeur pilocarpinisé. La figure schématique ci-contre, à laquelle nous avons déjà eu recours en parlant de la nicotine (I, p. 177) met parfaitement en lumière ces faits, qui s'appliquent également bien à l'action de la pilocarpine. La partie V's—V' est d'abord excitée; ensuite, l'excitation étant trop intense, elle est totalement paralysée au point qu'elle est pour ainsi dire soustraite de l'ensemble („ausgeschaltet"). Cette manière de voir exige, sans conteste, une revision depuis les belles recherches de Gaskell, d'Engelmann; aussi n'est-ce qu'une simple manière de voir, un essai pour fixer plus facilement les faits dans la mémoire, et rien de plus.

Fig. XXIII.

Vs = tronc du vague.
V's = vague dans le myocarde.
V' = centre du vague dans le coeur.
M = centre musculo-moteur.
EE = fibres nerveuses se rendant au muscles.
H = myocarde.
A'A = n. accélérateur.

Chez l'homme et chez les mammifères, les phénomènes du côté du coeur ne sont pas moins importants. Chez les mammifères, le pouls devient pour un moment plus fort et plus lent, puis il devient plus fréquent et mou et parfois très irrégulier. Ces phénomènes doivent ici encore être attribués à l'excitation, puis à l'épuisement du vague. Par contre chez l'homme, la *sécrétion exagérée* s'accompagne d'une *rougeur intense de la face, du cou et de la poitrine* — c'est-à-dire de la vaso-dilatation des parties qui rougissent sous l'influence de la honte —, allant de pair avec une *augmentation considérable de la fréquence du pouls* et *l'abaissement de la pression sanguine*. Ce n'est que dans les cas d'intoxication mortelle ou au moins très grave que s'observe l'irrégularité du pouls, que l'on peut attribuer à l'excitation du vague dans le myocarde.

La *cause de la dilatation vasculaire et de l'abaissement de la pression sanguine*, qui s'observent chez *l'homme et chez les mammifères*, n'est pas encore bien connue. Comme ce sont surtout les appareils périphériques qui réagissent à l'action de la pilocarpine, on serait tenté de ranger la pilocarpine dans le groupe des angioplégiques

périphériques. Mais on n'est nullement en droit de le faire, attendu que pour certains territoires vasculaires — notamment ceux des reins — la pilocarpine se montre douée de propriétés angiotoniques (SABATINI). En outre, comme la pilocarpine agit principalement comme excitant, on a cru devoir admettre l'excitation d'un centre vaso-dilatateur encore imparfaitement connu (LEYDEN); et, les phénomènes de vaso-dilatation étant en tout point analogues à ceux que produit le nitrite d'amyle, on a encore émis l'opinion qu'il pourrait s'agir dans l'espèce de la paralysie d'un centre vaso-moteur de la moelle allongée. Adhuc sub judice lis est.

Chez l'homme, même après administration de doses élevées de pilocarpine, les *centres psychiques et psychomoteurs ne sont pas troublés* dans leur fonctionnement. Parfois le sujet se plaint de céphalalgie, de pression dans la tête, de bourdonnements d'oreilles et d'éblouissements (LEWIN); mais les hallucinations, le délire, les convulsions ne sont pas mentionnés dans les observations relatives aux cas d'empoisonnement par la pilocarpine. La littérature en mentionne un nombre assez considérable. „Fréquemment la pilocarpine, administrée à dose thérapeutique, a donné lieu à un empoisonnement mortel", dit LEWIN. Les *symptômes menaçants* sont surtout les *troubles respiratoires*, provoqués par l'*accumulation de mucus* dans les ramifications bronchiques, par la *salive avalée*, par le *liquide qui s'accumule dans les voies respiratoires*. De même que chez le *lapin la mort survient par oedème pulmonaire*, de même que les pigeons (lorsqu'on leur administre des doses colossales de pilocarpine, FISCHER) *étouffent par suite de la grande quantité* de *salive et de mucus dégluties*, de même l'empoisonnement se manifeste également *chez l'homme d'abord par une sensation d'angoisse et de suffocation*, *analogue à l'angine de poitrine*, à laquelle s'ajoute bientôt l'apparition de râles disséminés dans toute la poitrine et dus à la sécrétion exagérée de mucus. Fréquemment on observe en même temps de l'oedème pulmonaire, et en même temps que se produit une *cyanose intense*, la mort survient, hâtée encore par l'abaissement de la pression sanguine, par la fréquence extrême du pouls, enfin par l'épuisement général dû à l'exagération des sécrétions. Toutefois lorsqu'on se trouve en présence d'un cas d'empoisonnement par la pilocarpine, menaçant de se terminer par la mort, il ne faut jamais désespérer. L'administration de l'atropine, faite en temps utile, peut certes agir favorablement, mais même sans y recourir, on peut voir les symptômes menaçants se dissiper, lorsqu'on a affaire à un sujet vigoureux. Le cas du coiffeur qui absorba du pyrogallol et de la pilocarpine (II, 327) fut un drame qui se termina heureusement; le cas de FUHRMANN, où l'intoxication se produisit après administration de 20 mgr. et où la diaphorèse

dura $2^1/_2$ heures et la salivation $4^1/_2$ heures, eut également une issue heureuse. Les *cas mortels* se rapportent naturellement surtout à des *individus affaiblis*, *malades*, à des jeunes gens et des vieillards. La pilocarpine ne semble pas avoir une action cumulative. HAMM croit qu'une accoutumance véritable à la pilocarpine ne s'observe pas, mais cette opinion me paraît en contradiction avec les observations de FUHRMANN et d'autres.

Avant d'en finir avec l'action physiologique de la pilocarpine, je dois rappeler encore en quelques mots que, d'après CURCI, la *pilocarpine* se transforme en partie au sein de l'organisme en *acide pilocarpinique* et passe comme tel dans l'urine, mais se combine aussi en partie au radical phénylhydroxyle. On peut, d'après le même auteur, déduire tout naturellement de la combinaison d'un radical oxime avec un radical phénylhydroxyle les propriétés diaphorétiques et autres de la pilocarpine.

Usage thérapeutique. Chez l'homme aucune sécrétion n'est aussi sensible à l'action de la pilocarpine que la sécrétion sudorale. Il est donc naturel que cet alcaloïde occupe la première place parmi les *diaphorétiques* et qu'en se basant sur cette action on l'a prescrit durant tout un temps dans la *néphrite*, l'*hydropisie néphritique*, la *pléthore hydrémique*, les *hydropisies d'origine variée*, l'*urémie*. Cependant les effets secondaires sur le coeur et la pression sanguine (même après usage de faibles doses: PETRINA) sont tels que je ne puis me rallier à cette proposition. Pas même dans les cas de néphrite aiguë. On obtient, en effet, au moyen des diaphorétiques thermiques et des purgatifs, le même effet thérapeutique avec moins de danger et avec non moins de certitude que par la pilocarpine. On a vanté aussi la pilocarpine, à cause de son affinité élective pour la peau, dans le traitement des *affections cutanées* (SIMON, PICK), notamment dans *l'érysipèle* (SALINGER) et l'*éléphantiasis des Arabes* (POULET), ainsi que comme remède pour faire renaître sur les crânes chauves la chevelure perdue (SIDNEY RINGER et BURY, SCHMITZ). Mais à la calvitie s'applique aussi le dicton: „Principiis obsta, sero medicina paratur" et je ne connais personnellement aucun cas de *calvitie* où *l'homme* ou la *femme* aient vu, sous l'influence de la pilocarpine, renaître les boucles de cheveux tant regrettées. Je ne décidererai pas la question de savoir si PRENTISS a voulu se moquer de ses lecteurs ou s'il avait la foi candide, quand il attribua au traitement à la pilocarpine la métamorphose remarquable d'une jeune blonde de 23 ans en une parfaite brunette et le passage de son iris du bleu pâle au bleu foncé. Ce qui est de beaucoup plus d'importance par rapport à l'influence de la pilocarpine sur la sécrétion sudorale, c'est le fait que jadis, et aujourd'hui encore (JOHAN), la pilocarpine a été employée parfois avec avantage contre

les *transpirations excessives* (des phtisiques). On prescrivait dans ces cas l'alcaloïde à très faibles doses. Je ne mettrai pas en doute la réalité de ces observations. Et cependant on a peine à croire que des doses minimes d'une substance fortement excitante puissent déterminer une paralysie. On peut se demander si dans ces cas la pilocarpine n'était pas particulièrement riche en jaborine ou si le pilocarpus, dont on avait retiré la pilocarpine, était bien le vrai pilocarpus pinnatifolius, et cela avec d'autant plus de raison que MAGNUS, WICHERKIEWICH, OEFELE obtinrent avec la pilocarpine des effets qui ne pouvaient être déterminés que par des alcaloïdes impurs ou décomposés. On a encore prescrit, mais avec peu de succès, le jaborandi ou la pilocarpine comme diaphorétique, dont on peut dire avec PISO: „vicem antidoti non rare supplet" dans *l'empoisonnement par le poisson putréfié* (ZALESKI) et la *rage* (BOULEY). A mon avis c'est surtout à cause de ses propriétés *sialagogues* que l'on a voulu substituer la pilocarpine au mercure dans la syphilithérapie (LEWIN), qu'on l'a essayée et même préconisée de ci de là contre la *parotidite* (CZERNICKI), la *sécheresse de la bouche accompagnant le diabète*, et même dans le diabète en général (VON HOFFER). Et enfin on s'inspire de l'action *expectorante* quand, consécutivement à la première communication de WEBER sur les effets utiles de la pilocarpine dans le croup, on vante les vertus même prophylactiques de cet alcaloïde contre le *croup* et les *exsudats fibrineux* occupant les premières voies respiratoires (aussi contre *l'angine diphtérique*: SZIKLAI), quand on le prescrit contre *l'oedème de la glotte* (MENDOZA) et quand dans ces derniers temps des voix de plus en plus nombreuses s'élèvent pour recommander cet alcaloïde, qui possède également la propriété d'activer la leucocytose (RIESS, CSERVENYÁK), dans le traitement de la *pneumonie croupale*. Pour ce qui regarde cette dernière maladie, je vous rappellerai ce que j'ai dit à propos du traitement de la pneumonie par la digitale, et je souscris volontiers aux paroles de ROSENBERG, qui considère la pilocarpine comme contre-indiquée dans la pneumonie „aus humanitären die Schonung des Kranken erzielenden Rücksichten" („pour des motifs humanitaires visant la sauvegarde du malade"). WITKOWSKI recommande la pilocarpine dans *l'ictère* comme cholagogue ou du moins comme évacuant intestinal et surtout pour conjurer le symptôme si pénible des *démangeaisons*. Vous vous étonnerez moins du fait de la voir employer comme *myotique* dans les *affections du globe oculaire* et dans l'exophtalmie (MAGNUS, WIECKERKIEWICZ), que de la voir vanter contre les *affections de l'oreille moyenne* et la *surdité labyrinthique* (FIELD), contre le *hoquet* (LE NOBEL, STILLER), dans l'épilepsie et l'éclampsie (FÉRÉ, RAE), dans le *délire alcoolique*. Nous avons déjà mentionné plus

haut la valeur de la pilocarpine comme *ecbolique* et *oxytocique* dans la pratique obstétricale. Si vous me demandiez franchement *si je reconnais à la pilocarpine une valeur thérapeutique sérieuse*, je vous répondrais en toute sincérité que je la verrais disparaître sans regret de l'arsenal thérapeutique pour ne plus y revenir durant quelques siècles, redevenant la belle au bois dormant oubliée et déchue, comme elle le fut de Piso à Coutinho. *L'action secondaire de la pilocarpine, s'exerçant surtout sur le coeur et la tension sanguine*, exige une telle prudence dans la prescription, la *multitude des indications thérapeutiques* qu'elle est capable de remplir forment un accoutrement composé de tant de couleurs différentes, qu'à mon humble avis vous ne ferez aucun tort à vos malades en y renonçant dans votre pratique. Peut-être le jaborandi avec ses correctifs et adjuvants est-il moins dangereux et plus fidèle. Mon avis pourrait donc être tout différent, si l'on avait institué des recherches thérapeutiques avec ce simple lui-même, et non avec l'un de ses alcaloïdes isolés. Mais au point où en sont les faits à ce moment, les données me font défaut pour plaider la supériorité du jaborandi sur la pilocarpine.

Modes d'administration et doses. Le jaborandi (Pilocarpus pinnatifolius, à l'exclusion de toute autre variété de pilocarpus) se prescrit en infusé de 3—5 gr. sur 200 gr. d'eau, tandis que le *chlorhydrate de pilocarpine s'emploie le mieux en injection sous-cutanée*, à raison de 10 à 12 milligr. On donne également ce dernier à l'intérieur dans le croup, la diphtérie, la pneumonie, et notre Pharmacopée signale comme *dose maximale par prise 30 milligr.* (on commence par 7 à 10 milligr.) *et par jour 60 milligr.* (on commence en moyenne par 15 milligr.). Quand il s'agit d'applications sur le cuir chevelu, on le prescrit en solution alcoolique à 2°/₀ ou sous forme d'onguent. La recommandation faite récemment de frotter, dans le cas de néphrite, des parties déterminées de la surface cutanée avec un onguent à la pilocarpine (50 à 100 milligr. sur 100 gr. de vaseline) et de recouvrir alors ces surfaces d'un bandage soi-disant sudorifique, me semble devoir fixer l'attention de tous ceux qui désirent employer la pilocarpine.

Je n'oserais affirmer, comme le prétend Kobert, que *l'artichaut* (cynara scolymus) dont les feuilles représentaient autrefois un diurétique officinal, et qui posséderaient aussi des propriétés diaphorétiques, appartient au groupe de la pilocarpine. Dujardin-Beaumetz appelle les artichauts „un pauvre médicament" et veut les réduire au simple emploi culinaire, mais les observations récentes de Schlagdenhaufen et Reeb semblent prouver qu'ils renferment un alcaloïde (la cynarine?) doué d'une action manifeste. Mais tout cela ne prouve pas l'action diaphorétique de l'artichaut.

La lumière est loin d'être faite sur le *Boldo* (Boldo fragans,

Monimiacées), dont on a isolé un alcaloïde (la boldine) et un glucoside (la boldoglucine : Chapoteaut), et la place que doit occuper ce médicament dans la thérapeutique. Laborde le range parmi les médicaments sécrétoires et hypnotiques; Pasculetta le range dans le groupe de la caféine, et malgré que ces deux manières de voir ne se contredisent qu'en apparence (la caféine est en effet un diurétique actif), on ne doit pas craindre d'avouer que nous sommes encore assez ignorants à ce sujet.

SEPTANTIÈME CONFÉRENCE.

Diurétiques.

Signification des diurétiques. Division des diurétiques. Digitale et cardiotoniques comme diurétiques indirects.

Diurétiques directs. Absorption de grandes quantités de boissons. Division des diurétiques directs en diurétiques hématokinétiques et diurétiques diosmotiques.

D. a 2 *α. Diurétiques hématokinétiques.* I. *Alcool* et boissons alcooliques. II. *Infusés* de plantes diurétiques. Baies de genévrier. Rob de genévrier. Feuilles de Bucco. Fruits du persil. Racine de livêche. Racine d'angélique. Explication de leur action se basant sur leur teneur en *terpènes*, *camphres*, etc. III. *Groupe de la xanthine. a.* Caféine; modifications subies dans l'organisme; action de la caféine sur le coeur, sur le rein isolé, sur la diurèse, lors de l'emploi simultané du chloral et du paraldéhyde. Explication de l'action de la caféine par la paralysie temporaire des cellules épithéliales des canalicules urinaires. Glycosurie caféinique. *Usage thérapeutique:* caféine et citrate de caféine à préférer comme diurétiques au salicylate double de soude et de caféine. Dosage. Dérivés de la caféine, caféarine. *β. Théobromine. Diurétine.* Modifications subies dans l'organisme. Action secondaire sur le système nerveux central. Dosage.

Glande thyroïde, antipyrine, pyrazols, etc. Remèdes diurétiques populaires (Soupe aux haricots, thé de feuilles de bouleau, fleurs de clematis viticella, Herbe d'ortosyphon stamineus).

D. *α.* 2. *β.* Diurétiques diosmotiques. Action dépendant de la pression osmotique, de la rapidité de diffusion, et de la formation avec la chaux de combinaisons solubles. Différence d'action des sels diurétiques en cas d'administration interne et en cas d'injection intraveineuse. Résultats des injection intraveineuse de solutions salines hyperisotoniques au point de vue de la diurèse, etc. Action saline.

I. *Sels diurétiques inorganiques:* Chlorures, iodures, bromures, nitrates de potasse et de soude. Carbonate de lithine et lithontriptiques. Action physiologique générale des sels de lithium, iodure et bromure de lithine. Sels inorganiques de strontium. Eaux minérales diurétiqnes et lithontriptiques (litholytiques).

II. *Sels diurétiques organiques:* acétates de potasse, de soude, de lithine. Tartrate de potassium, tartrate double de potassium et sodium, tartrate double de potasse et de borax, tartrate de lithine. Lactates de potasse, de soude, de strontium. Lait battu. Citrates de soude et de lithium. Salicylate de lithium (uropbérine, urocédine), salicylate de strontium.

Sucre de lait, sucre de raisin. Urée. Pipérazine. Lysidine. Hexaméthylènetétramine ou urotropine.

Messieurs. Parmi tous les émonctoires de l'économie animale les reins sont les „primi inter pares". En accomplissant leur tâche, con-

sistant à maintenir l'équilibre de la composition du sang et d'éliminer de l'organisme vivant les déchets des échanges organiques, ils exécutent un travail qui, calculé en pression osmotique, équivaut à 70—240 kilogrammes en 24 heures (DRESER, KORANYI). Ce travail, qui chez l'homme se trouve sous l'influence non seulement du coeur et de la vitesse du courant sanguin, mais aussi sous l'empire direct de système nerveux, malgré que nous connaissions à peine les voies par où cette dernière influence s'exerce, ce travail est tout à l'avantage de la circulation humorale dans les tissus. Concomitamment avec les échanges organiques, il amène une différence constante entre la pression osmotique des tissus et celle du sang. Cette différence de pression fait passer le plasma sanguin par les parois artérielles dans les lacunes tissulaires. Le rein acquiert ainsi la signification d'un coeur lymphatique (KORANYI). Si la perméabilité et la force d'élimination du rein baissent, la circulation normale perd parallèlement une source d'énergie. Au contraire, quand le travail qui sert à ouvrir largement les écluses „du polder", s'exécute normalement, les tissus sont baignés non seulement par un sang plus frais, mais aussi par du sang qui circule plus rapidement à travers les vaisseaux. On peut donc appeler les diurétiques des hématokinétiques et des lymphagogues indirects. On pourrait les considérer aussi comme des altérants et des hématiques indirects, du moins pour autant qu'ils paraissent capables, dans les hydropisies d'origine cardiaque et rénale ou dans les transsudations d'autre origine, dans les processus inflammatoires séreux chroniques, les intoxications et auto-intoxications, les infections, etc., de délivrer le sang et les tissus des humeurs et des poisons qui s'y sont accumulés et de chasser des cavités séreuses, etc., les liquides pathologiques qui s'y trouvent. Ce fait explique qu'en clinique le médecin s'adresse à tout instant à des diurétiques, et qu'il y recourt avec d'autant plus de confiance, qu'il voit souvent les affections susnommées disparaître spontanément sous l'influence d'une exagération de la diurèse.

Aux diurétiques s'applique sous tous les rapports la division des médicaments sécrétoires en directs et indirects (v. III, p. 231, 232). Vous avez tous bien présente à l'esprit l'importance de la vitesse du courant sanguin au point de vue de la fonction des reins, de la sécrétion de l'urine. Dans ses expériences classiques, CLAUDE BERNARD vit, quand le rein normal fonctionnait bien, un sang rouge vif, rutilant, s'échapper de la veine rénale par saccades isochrones au pouls. Quand on lie ou qu'on obture la veine rénale, au bout d'un temps très court la sécrétion de l'urine cesse ou représente tout au plus une faible proportion d'urine tout à fait anormale (renfermant de l'albumine, du sang, des éléments figurés). KORANYI a démontré

d'une manière évidente que déjà avant que l'insuffisance cardiaque se manifeste par d'autres signes, la *pression osmotique* (déterminée par l'abaissement de la température de congélation) et le rapport entre le NaCl et le point de congélation de l'urine dévoilent déjà l'insuffisance de la circulation. Vice versa l'augmentation de la sécrétion urinaire dans les troubles de compensation cardiaque est le premier signe auquel on reconnaît que la circulation sanguine devient plus énergique (III, p. 35). En d'autres termes, aucune glande ne ressent plus vite les troubles de la circulation que le rein. On comprend donc aussitôt que dans les cas où la chute de la diurèse est due à de l'insuffisance cardiaque, au ralentissement du courant sanguin, à la diminution de la différence entre le niveau de la pression artérielle et celui de la pression veineuse, l'amélioration apportée à ces conditions relève parallèlement la diurèse, surtout quand les tissus et les cavités séreuses sont chargés de liquides. Dans l'*hydropisie cardiaque* et les symptômes de compensation troublée, qui précèdent cette hydropisie et consistent dans *une diminution de la diurèse*, les *cardiotoniques comme la digitale*, qui chez l'homme normal n'exercent aucun effet sur le rein, sont des *diurétiques de premier ordre.* Nous observons ici, comme nous l'avons déjà fait ressortir dans notre thérapeutique générale, un des exemples les plus frappants de la différence d'action d'un seul et même agent chimique chez l'homme sain et chez l'homme malade (I, p. 81). Et ce que dans ce cas peut la digitale, les autres cardiotoniques paraissent pouvoir le réaliser a fortiori, parce que la plupart renferment de vrais diurétiques directs à côté des glucosides cardiotoniques.

Sous le nom de *diurétiques vrais directs* je range les agents chimiques pour lesquels les cellules épithéliales spécifiques et le rein dans son ensemble montrent une affinité élective. En s'éliminant de l'organisme par les reins, ces substances favorisent pour ainsi dire la fonction des derniers, consistant à maintenir la stabilité de la composition du sang. Et quand je parle de composition stable du sang, je n'ai pas seulement en vue l'absence de substances étrangères, mais d'une façon tout aussi réelle la constance du nombre des molécules salines dans une quantité déterminée de plasma sanguin, l'identité de concentration de la solution saline qui transporte aux tissus à des intervalles réguliers l'oxygène et les grands complexus atomiques organiques. L'ingestion grandes quantités d'eau pure, d'eaux gazeuses (CO_2) naturelles ou artificielles, en un mot de grandes quantités de liquides indifférents fait augmenter ça va sans dire la masse liquide circulant dans les vaisseaux. L'isotonie du plasma sanguin n'en reste pas moins invariable. L'effet qu'on obtient par cette ingestion est le même que si l'on injectait directement dans les veines une solution isotonique de

sel marin. Le nombre de molécules salines, qui dans l'unité de temps passent par les reins, s'élève et presque aussitôt ceux-ci répondent à cette augmentation de la pression osmotique par une plus vaste sécrétion d'eau. Aussi *l'usage de grandes quantités de liquides indifférents* constitue-t-il un remède diurétique si simple et si universellement connu que plusieurs dictons populaires sont consacrés à cette vérité physiologique. Quant aux vrais *remèdes* diurétiques, qui augmentent la pression osmotique du sang, je vous propose de les diviser en deux groupes, soit 1) le groupe des médicaments qui se caractérisent non seulement par une affinité directe pour le rein, mais aussi par leur influence sur le coeur et sur la vitesse du courant sanguin, et 2) le groupe des sels simples diurétiques qui n'exercent aucune action sur le coeur ni sur la rapidité de la circulation et qui n'excitent la diurèse que par leurs propriétés osmotiques. On peut appeler le premier groupe du nom de *diurétiques hématokinétiques* et le second du nom de *diurétiques diosmotiques*.

D. *a*. 2 *α*. *Diurétiques hématokinétiques*. A ce groupe appartient en tout premier lieu : I *l'alcool* ou plutôt toute une série de boissons alcooliques : vins et bières, solutions faibles d'alcool mélangées de certaines huiles éthérées, des esters spéciaux, etc. . . A cette catégorie appartiennent les vins du Rhin, de la Moselle, les diverses espèces de bière qui, comme vous le savez, provoquent chez l'homme sain une diurèse abondante. L'alcool possède une affinité spécifique pour le rein. Comme le prouve la réaction iodoformique de Lieben, qui vous est bien connue (on traite l'urine par la potasse caustique et l'iode et l'on y démontre par le microscope les cristaux hexagonaux de l'iodoforme), l'alcool passe dans l'urine. En outre la présence des cylindres hyalins dans l'urine centrifugée, notamment après quelques verres de bière (Glaser), prouve à l'évidence que l'usage de grandes quantités de boissons alcooliques irrite le rein. Mais l'usage des boissons alcooliques augmente aussi la fréquence du pouls, dilate les vaisseaux et, indépendamment de leur action sur le système nerveux et sur les échanges organiques, les boissons alcooliques mettent à n'en pas douter le sang en mouvement, peuvent dans un cas donné activer la vitesse du courant sanguin à travers le rein et augmentent ainsi la sécrétion urinaire par une double voie.

Tout ce qui regarde les boissons alcooliques s'applique également aux : II *infusés* des *simples diurétiques*, renseignés dans notre Pharmacopée, et de tous les autres qu'on emploie couramment et dont les effets diurétiques sont dûs aux *huiles essentielles*. Il faut citer ici en première ligne les *baies de genévrier* de notre Pharmacopée (IIIe édition), appelées autrefois Baccae Lauri (Juniperus communis,

Conifères) qui renferment *l'huile de genévrier, Oleum juniperi*, composée en majeure partie de pinène, cadinène et camphre de genévrier. Si l'on concasse finement les baies (3 parties), qu'on les épuise avec de l'eau bouillante (12 parties) en y ajoutant du sucre (1 partie), on obtient la gelée officinale de baies de genévrier: le rob juniperi, qui renferme l'essence de genévrier en quantité suffisante pour produire un effet diurétique manifeste à la dose de 10 à 15 gr. par jour, soit seul, soit mélangé à du sirop pour faire un électuaire.

La seconde plante diurétique officinale nous est fournie par les *feuilles de Bucco*, provenant du Diosma crenata, appelé par la IIIe édition de notre Pharmacopée Barosma crenulata, et d'autres espèces, qui renferment comme substance active un camphène, le diosphénol $C_{10}H_{18}O$. On les prescrit en poudre (4 à 5 fois par jour 300 mgr. à 1 gr.) ou en infusé (5—15: 100). Parmi les plantes non officinales on emploie fréquemment les *fruits* (semences) *de persil*. Fructus petroselini, dont l'essence se compose de pinène (un terpène) et d'une substance à beaux cristaux, l'apiol $C_{12}H_{14}O_4$, et qui renferme en outre un glucoside particulier, l'apiine (qui se scinde en dextrose et apigénine); *la racine de livêche*, radix levistici ou ligustici, qui renferme l'essence de livêche, une huile éthérée peu connue; la *racine d'angélique*, Radix angelicae, qui contient *l'essence d'angélique*, où l'on trouve à côté du phellandrène (un terpène) de l'acide méthyléthylacétique et de l'acide oxypentadécylique; *l'écorce de sureau*, cortex sambuci, etc. Je n'aurais pas le droit de regarder les terpènes et les camphres comme les principes actifs de ces plantes diurétiques, si des expériences appropriées n'avaient démontré les vertus diurétiques du terpène le mieux connu (l'essence de térébenthine) et du camphre ordinaire (Laurus Camphora, Raphaël). Mais comme il n'existe aucun doute à ce sujet, j'appellerai encore l'attention sur les faits que le premier de ces produits s'élimine par le rein sous forme d'une substance qui dégage l'odeur de violettes, tandis que l'autre s'élimine sous forme d'acide camphoglycuronique. Mais nous devons rappeler en même temps qu'en cas d'usage interne toutes les essences, en vertu de leur action locale excitante sur la muqueuse de l'estomac et de l'intestin, mais aussi en vertu de leurs effets généraux, augmentent la fréquence du pouls et la vitesse du courant sanguin.

III. On doit ranger en troisième lieu parmi les *diurétiques hématokinétiques* les BASES XANTHIQUES D'ORIGINE VÉGÉTALE. Parmi celles-ci c'est la † CAFÉINE qui mérite d'abord notre attention. La pharmacognosie vous a appris que cette base — la *triméthylxanthine*, se rencontre, à part dans le café (Coffea arabica), dans le thé

(Camellia thea, Ternstroemiacées) — l'identité de la caféine et de la théine fut d'abord trouvée par notre compatriote G. J. MULDER et fut récemment encore démontrée clairement par DUNSTAN et SHEPHARD, — dans la pâte de guarana (Paulinia sorbilis, Sapindacées), dans la noix de kola (Kola acuminata, Sterculiacées), dans les feuilles de maté (Ilex Bonplandia, Ilex curitibensis, Ilex nigropunctata, réunis sous le nom de Ilex paraguayensis, thé du Paraguay). Vous aurez également déjà été mis au courant du fait que la nouvelle chimie synthétique, ou plutôt l'un de ses maîtres les plus renommés, EMILE FISCHER, est parvenu à produire la caféine par synthèse aux dépens de l'acide urique (l'acide triméthylurique a été reconnu comme identique à l'hydroxycaféine) et qu' actuellement personne ne doute plus de la parenté de toutes les bases soi-disant nucléiniques d'un côté: xanthine, paraxanthine, hétéroxanthine, hypoxanthine, adénine, guanine, acide urique, représentant les produits de désassimilation de l'économie animale et de l'autre côté les bases xanthiques d'origine végétale: caféine, théophylline, théobromine [1]).

Le sort que subit la caféine dans l'organisme animal est assez intéressant. Après injection sous-cutanée ou usage interne, elle ne passe que partiellement comme telle dans l'urine, mais pour la plus grande part sous forme de monométhylxanthine (ALBANESE, BONDZYNSKI et GOTTLIEB, ROST). Elle perd donc dans l'organisme deux atomes méthyliques et quitte l'organisme sous une forme qui est identique à celle de l'hétéroxanthine. Nous devrons plus tard parler encore de la caféine et du café comme excitant encéphalique vrai; mais nous pouvons déjà signaler ici l'action excitante de la caféine sur les mouvements gastriques (SCHÜTZ), son influence irritante sur les centres du mouvement cardiaque et de la pression sanguine, et vous vous rappelez encore qu'on doit dénier à la caféine toute action directe sur le muscle cardiaque (III, p. 52). Cependant déjà depuis SWINGER (1839) on avait constaté sous l'influence d'un infusé de café ou de la caféine un effet

[1])

```
                  H-N—CO
                    |    |
Acide urique =     CO    C=N-H
                    |    ||  >CO
                   HN — C — NH
```
$= C_5H_4N_4O_3$

```
              H-N—CO
                |    |
Xanthine =     CO    C-NH
                |    ||    >C-H
              H-N—C-N
```
$= C_5H_4N_4O_2$

```
              CH3-N—CO
                    |    |
Caféine =          CO    C-N-CH3
                    |    ||  |
              CH3-N — C  CH
                         |  //
                         N
```
$= (CH_3)_3\ C_5HN_4O_2$

diurétique dans les affections du coeur et les hydropisies. On avait rapproché tout simplement cet effet de l'action de la caféine sur le coeur et la pression sanguine, et nous avons plusieurs fois dans les derniers temps pu assister à d'ardentes discussions tendant à faire de la caféine un tonique cardiaque (JACCOUD, HUCHARD, BECHER, RIEGEL, LÉPINE, SMIT), de même allure sinon de même intensité que la digitale. La caféine a succombé dans cette lutte. Elle n'est pas un cardiotonique. Par contre, indépendamment de toute action sur le coeur et les vaisseaux elle est, comme SCHROEDER le premier l'a enseigné, un excellent diurétique surtout chez le lapin, moins chez le chien. Si sur un animal récemment tué on prélève le rein et si à travers l'organe, porté à la température du corps et convenablement protégé contre toutes les influences nuisibles de l'extérieur, on fait passer du sang chauffé à 38° C., il se produit par l'uretère une faible excrétion urinaire, qui augmente immédiatement dès qu'on ajoute de la caféine au sang qui passe par l'artère rénale (MUNK). Cette expérience est sans aucun doute très démonstrative, mais ceux qui hésiteraient de conclure d'expériences instituées sur des organes survivants à ce qui se passe en réalité dans l'organisme vivant, trouvent pleine et entière satisfaction dans les expériences faites par SCHRÖDER et LANGGAARD sur l'animal vivant et normal au moyen de la caféine, du chloral et du paraldéhyde. Comme la caféine est un excitant du centre vaso-moteur et que par suite elle peut resserrer les vaisseaux du rein, il faut, pour faire apparaître manifestement sur l'animal vivant l'action diurétique, que cette influence angiotonique soit annihilée. On peut employer à cet effet le chloral, qui est un bon angioplégique général. Aussi quand on administre simultanément la caféine et le chloral on voit survenir une forte diurèse incontestable. Mais cette expérience n'est pas exempte de reproches; le chloral lui-même est un diurétique, ce qu'on peut prévoir a priori puisqu'il se transforme en acide chloralglycuronique, lequel est facilement diffusible. Toutefois on observe une diurèse tout aussi intense quand on associe à la caféine le paraldéhyde, qui possède des propriétés angioplégiques beaucoup moins marquées et exerce son action principale sur le cerveau. De plus chez l'animal vivant le rein privé de tous ses nerfs vasculaires développe une diurèse beaucoup plus forte sous l'influence de la caféine que le rein intact. Ajoutons encore que dans la diurèse produite par la caféine les produits de désassimilation azotés (urée etc.) s'éliminent en fortes proportions et que l'exagération de la diurèse persiste même dans les reins intoxiqués par l'aloïne, l'arsenic, l'acide chromique, mais non dans les reins dont les glomérules et les canalicules urinaires portent la trace de l'influence phlogogène de la cantharidine (SPIRO). Enfin, on ne retrouve pas la caféine dans les fèces; on

en retrouve à peine des traces dans le contenu stomacal, même quand elle circule en très fortes proportions dans le sang (BONGERS), et l'on n'a jamais pu attribuer à la triméthylxanthine une action lymphagogue (TCHIRWINSKX).

Tous ces faits cependant ne nous fournissent pas encore *l'explication de la diurèse caféinique.* Des termes comme affinité etc. ne sont pas des interprétations. Ce sont de grands mots qui ne témoignent nullement d'une connaissance exacte des processus. Si la caféine exagère la diurèse, indépendamment de la vitesse du courant sanguin, on ne peut songer d'autre part à en trouver l'explication dans ses propriétés osmotiques. La pression osmotique qu'elle exerce est insignifiante et l'on ne peut ranger la caféine parmi les diurétiques diosmotiques, si l'on ne considère exclusiment que son affinité pour les reins. SOBIERANSKI qui, tout comme TAMMANN, KORANYI et tous les auteurs modernes, en se basant sur nos notions relatives à la pression osmotique, se montre partisan de la théorie de la sécrétion urinaire de LUDWIG, et qui admet donc que l'eau, les sels et les éléments caractéristiques de l'urine sortent du sang par filtration au niveau du glomérule et que ce liquide dilué se concentre jusqu'à devenir l'urine sous l'influence des cellules épithéliales spécifiques des canalicules contournés, attribue l'effet diurétique de la caféine à une *paralysie temporaire des cellules spécifiques des canalicules urinaires.* L'urine sécrétée par le glomérule traverserait les canalicules urinaires, notamment les canalicules contournés alors que ces cellules auraient perdu leur pouvoir d'absorption et ne pourraient entrer en échange avec le liquide qui passe au-devant d'elles, parce que la caféine les a réduites à une grève temporaire plus ou moins complète. La diurèse caféinique serait également absente quand le sang ne renferme pas de soi-disant substances uriphériques, c.-à-d. des molécules douées d'une grande pression osmotique. C'est tout juste pour ce motif que le lapin, dont le sang de par l'alimentation renferme une grande proportion de *sels* doués d'une forte pression osmotique, réagit d'une façon plus marquée vis-à-vis de la caféine que le chien qui se nourrit de viande. Je vous conseille de n'accepter cette théorie que sous bénéfice d'inventaire. Elle se base sur des modifications microscopiques que montre le rein dont la fonction a été exagérée par la caféine après injection intraveineuse d'indigo-sulfate de soude. Les cellules épithéliales spécifiques des canalicules contournés ne se colorent pas par l'indigo durant et après la diurèse caféinique. Voilà les faits trouvés par SOBIERANSKI. L'avenir devra nous apprendre s'ils légitiment la conclusion importante que l'auteur en a tirée et qui localise l'action de la caféine d'une façon si précise dans les cellules épithéliales des canalicules urinaires.

Il me faut ici encore consacrer un mot au fait que l'urine des lapins, après usage de caféine, renferme d'une façon relativement constante du *sucre* dans les proportions assez élevées de 1°/₀ et plus. C'est là le diabète caféinique ou mieux la glycosurie caféinique — car elle n'est qu'un symptôme tout à fait passager — que JACOBJ le premier a observé après l'emploi de l'acide caféino-sulfonique et qu'il regarda comme un *diabète rénal*. Cependant, il ne faut pas oublier, que non seulement tous les moyens ou méthodes qui chez le lapin activent la diurèse, mais aussi les soustractions sanguines, les ligatures temporaires d'artères, l'excitation du nerf dépresseur, etc., en un mot toutes les opérations qui provoquent des modifications brusques de la vitesse circulatoire intrahépatique font apparaître du sucre dans l'urine du lapin (WESTERDIJK). J'attache donc provisoirement plus de foi à la manière de voir de RICHTER, qui attribue en général la glycosurie passagère déterminée par l'usage de la caféine et des diurétiques à une insuffisance momentanée de la fonction hépatique consistant à *fixer le sucre provenant de l'intestin.*

Emploi thérapeutique. La réputation de la caféine commence dans ces derniers temps à se ternir. A ce fait contribue, entre autres, la circonstance qu'on n'emploie plus en clinique la caféine comme telle ou mélangée à de l'acide citrique sous le nom de *citrate de caféine*, mais bien la combinaison salicylique: *salicylate de soude et de caféine*, recommandée par TANRET à cause de sa solubilité et devenue officinale chez nous. En effet, SIEGERT a récemment démontré qu'au point de vue de la diurèse cette combinaison n'est pas très pratique. La diurèse favorisée par la caféine est contrecarrée chez l'animal par de faibles doses de salicylate de soude (la combinaison renferme 50°/₀ de ce salicylate). Dans un cas, qu'il décrit en détail, le salicylate de soude isolé aussi bien que combiné à la caféine, se montra totalement impuissant à activer la diurèse, tandis que la caféine seule développa une action diurétique manifeste. Je dois reconnaître à mon tour que dans ces dernières années, depuis que j'emploie la préparation de TANRET, je n'ai plus vu ces effets diurétiques, que j'observais autrefois çà et là sous l'influence de la *caféine seule*. On prescrira donc la caféine seule ou mélangée à du bicarbonate de soude (caféine 100 mgr., bicarb. de soude 300 mgr., toutes les deux heures) dans les cas où l'on désire obtenir un effet diurétique. L'on n'oubliera pas d'autre part que dans les cas d'hydropisie cardiaque l'on peut augmenter l'action diurétique de la caféine en y combinant la digitale (3 à 5 fois par jour poudre de digitale 10 mgr., caféine 100 mgr.).

Outre la caféine comme telle, on emploie certains de ses dérivés comme diurétiques: la chloral-caféine, l'iodocaféine (caféine tri-

iodée, Rummo) et l'acide caféinosulfonique (nasrol ou symphorol), dont le sel sodique fut employé avec succès par Heinz et Liebrecht (dose 1 gr. par prise, plusieurs fois par jour). Citons encore la *caféarine*, une nouvelle base que Paladino retira récemment du café.

A côté de la triméthylxanthine il faut placer la *diméthylxanthine*, base renfermée dans le Theobroma cacao, qu'on rencontre associée à la caféine dans la noix de kola. Elle appartient aux meilleurs de nos diurétiques. Lorsque, sur la foi de ses expériences faites chez les animaux, Schroeder eut appelé le premier l'attention sur les propriétés diurétiques de la *théobromine*, que Gram eut obtenu d'excellents résultats cliniques, par l'usage *du salicylate de soude et de théobromine*, que Vulpius en examinant la valeur de différents échantillons de ce produit eut déclaré que celui provenant de la maison Knoll était le meilleur et le plus riche en théobromine, ce dernier fabricant fut assez adroit pour lancer son produit dans le commerce sous le nom de *diurétine*. Celle-ci s'est conquis, drapeaux déployés, une place parmi les diurétiques, et cette place, grâce à son nom, est telle qu'il semble n'exister guère un meilleur diurétique que celui-là. Schroeder a étudié expérimentalement la théobromine de la même manière que la caféine. L'action diurétique, l'affinité spécifique du rein et de ses cellules épithéliales pour la théobromine ne font pas de doute, et de nombreuses observations cliniques (Pawinsky, Askinazy, Hoffmann, à part celles qui figurent dans les brochures à réclame de Knoll) ont démontré que la théobromine est de toute façon un diurétique fidèle. Tout comme la caféine, elle ne *passe pas* dans l'urine *comme telle* (Gottlieb), *mais sous forme de monométhylxanthine* (qui a la même composition que celle décrite ci-dessus à propos de la caféine). Elle provoque, de même que la caféine, chez le lapin, une *glycosurie temporaire*. Les partisans acharnés de la diurétine essaient de faire croire que l'action diurétique qu'elle exerce chez l'homme malade n'a absolument rien à voir avec le système nerveux central, en d'autres termes que son mode d'action correspondrait entièrement à celui des sels diurétiques. Cette opinion paraît a priori très invraisemblable, vu la parenté qui existe entre la caféine et la théobromine; mais d'autre part elle est manifestement erronée. L'étude expérimentale aussi bien que l'observation clinique renseignent des effets secondaires désagréables, et donnent par son influence sur le système nerveux central, le coeur et les vaisseaux, à la théobromine les caractères d'une caféine atténuée. De faibles doses administrées aux animaux augmentent la tension sanguine et la fréquence du pouls, tandis que de fortes doses exercent sur le muscle strié des effets spécifiques dont nous parlerons encore plus tard à propos

de la caféine (COHNSTEIN). L'action sur le pouls est également manifeste chez l'homme, et l'on signale dans plus d'une observation clinique des bourdonnements d'oreilles, du vertige, de la céphalée, de l'angoisse, des symptômes maniaques, de la somnolence, comme *effets accessoires nuisibles*, quelquefois déjà après usage de 2 à $2^1/_2$ gr. de diurétine (HÖHN). Mais comme nous le verrons plus tard à propos des excitants encéphaliques purs, la caféine l'emporte de loin sur la théobromine quant à l'effet exercé sur le système nerveux central.

Inutile de faire l'éloge de *l'emploi thérapeutique de la diurétine* dans l'hydropisie cardiaque et rénale. La maison KNOLL sous ce rapport peut être satisfait du succès, qu'elle a obtenu. Le salicylate de soude et de caféine est sans aucun doute inférieur au salicylate de soude et de théobromine. Mais peut-on admettre la même infériorité de la caféine vis-à-vis la théobromine pure? C'est ce que l'avenir nous apprendra. On prescrit de préférence la diurétine en solution [qui naturellement est toujours alcaline, parce que le médicament se compose de théobromine sodique et de salicylate sodique ($C_7 H_8 N_4 O_2 NaOH + C_6 H_4 OH COO Na$)]. On a donné comme doses normales cinq à sept gr. par jour dans 150 à 200 gr. d'eau, par prises de 1 gr. à la fois. Ces doses me paraissent exagérées et j'estime comme suffisantes des doses de 3 à 4 gr. par jour et de $^3/_4$ gr. par prise. Même avec de pareilles doses on n'évite pas entièrement les effets secondaires du côté du système nerveux central et de l'estomac. Nous avons parlé à propos du strophantus et de la digitale (III, 51) de l'avantage d'une association de la diurétine à un cardiotonique, fait déjà mis en relief par HOFFMANN.

Les Français (BARONAK, HUCHARD, GLEY) ont beaucoup protesté dans ces derniers temps contre l'emploi de la diurétine. Ils préfèrent la théobromine pure et croient, surtout à cause de sa forte réaction alcaline, „la diurétine condamnée par la clinique et l'expérience".

La combinaison de la théobromine avec les sels de lithine appartient au groupe des sels diurétiques, mais il nous faut signaler parmi le groupe des diurétiques hématokinétiques divers autres médicaments outre ceux que nous avons cités. La *glande thyroïde*, les *pyrazols*, *l'antipyrine* (TAPPEINER), le *benzocolle* (benzacétine et glycocolle, RAFAËL), la *thiosinamine* (MERTENS), le *bleu de méthylène* (I, p. 372) développent sans aucun doute une action diurétique, mais ces corps ne sont guère employés à titre de diurétiques. Par contre on a recommandé, comme des diurétiques de premier ordre, la *soupe de haricots* (Bohnenhülsensuppe, RAMM) et le *thé de feuilles de bouleau* (Folia Betulae, WINTERNITZ). La soupe de haricots se prépare en épuisant par décoction avec

$^{3}/_{4}$ à 1 litre d'eau 50 à 75 gr. de la plante totale y compris les tiges; le thé de bouleau en infusant 25—30 gr. de feuilles avec 150—200 gr. d'eau. Ce décocté et cet infusé se prennent en 24 heures. Ce sont là des remèdes populaires usités comme diurétiques, tout comme on emploie dans le sud de notre pays les fleurs de la Clematis viticella cultivée (Dr. DIEPEN), remède dont on ne connaît pas exactement le principe actif, mais qui renferme probablement bien quelque chose de plus que des sels diurétiques, (songez à l'huile de bouleau, l'oleum Rusci, qu'on trouve dans le bouleau, II, p. 57). Nos connaissances sont un peu plus complètes à propos de l'*herbe d'Ortosyphon Stamineus* (Labiacées), plante qui se rencontre sur une large échelle à Java, dont l'infusé (5 : 1000) a des propriétés diurétiques et se montrerait surtout avantageux dans la gravelle et les affections vésicales. L. VAN ITALLIË en a en effet extrait un glycoside (orthosyphonine ou pérénelline) et a démontré, en outre, qu'elle renferme de l'acide citrique, de l'acide tartrique, une huile essentielle et 8 à 10$^{0}/_{0}$ d'acide tannique. Mais je ne connais pas jusqu'ici d'expériences concluantes sur le point de savoir si ce remède populaire appartient au groupe des diurétiques hématokinétiques ou à celui des diurétiques directs.

Vous le voyez, Messieurs, on peut parfaitement interpréter les effets des diurétiques hématokinétiques sans admettre une influence directe du système nerveux sur la sécrétion urinaire, en outre de celle sur le coeur et sur la vitesse circulatoire. Cependant, je ne serais nullement étonné s' il existait en realité une telle influence pour ce groupe de diurétiques, qui tous, sans distinction, quoique à des degrés différents, appartiennent aux neurotiques. Mais il me suffit d'avoir fixé l'attention sur ce point, car il s'agit ici d'une opinion subjective dont je ne puis prouver l'exactitude.

D. a. 2. β. DIURÉTIQUES DIOSMOTIQUES, SELS DIURÉTIQUES. La pression osmotique exercée par une solution aqueuse de sels neutres alcalins et alcalino-terreux dépend, comme vous le savez, d'une part du nombre de molécules de sel qui se trouvent en solution (concentration moléculaire du sel), c.-à-d. du poids moléculaire du sel, d'autre part de la dissociation de ses ions. Quand il s'agit de l'action de solutions salines dans et sur l'organisme animal, il faut encore tenir compte de leur propriété de précipiter l'albumine, et de leur pouvoir d'imbibition. En nous basant sur ces divers faits nous avons, à propos des digestifs salins, distingué trois différents groupes de sels: I. le groupe des *sulfates*, *phosphates*, *tartrates*, etc., II. le groupe des *bicarbonates et des chlorures*, III. le groupe des *nitrates et des chlorates*. VON LIMBECK a maintenu dans la suite la raison d'être de ces trois groupes au point de vue de l'action diurétique, mais WALLACE et CUSHNY ont encore éclairci la question du pou-

voir osmotique exercé dans l'organisme en se mettant à un autre point de vue Leurs observations en effet démontrèrent que les sels qui s'absorbent difficilement au niveau du canal intestinal et se caractérisent par une lenteur relative de diffusion, appartiennent de par leur anion (composant acide) au groupe des sels qui forment avec la chaux des combinaisons insolubles: sulfates, phosphates, tartrates, citrates, malates, tandis que les sels alcalins à grande diffusibilité, les chlorures, bromures, iodures, les nitrates et chlorates, ne précipitent nullement la chaux, mais forment au contraire avec elle des combinaisons solubles.

Il est donc intéressant de grouper côte à côte et comparativement les sels d'après le degré de la diurèse qu'ils provoquent dans les expériences sur l'animal en les administrant à l'intérieur, et d'après le degré de solubilité de leurs sels calciques. Dans le tableau suivant par ex. on a placé en tête les sels les plus diurétiques et ceux qui avec la chaux donnent les combinaisons les plus solubles:

Pouvoir diurétique après usage interne (v. LIMBECK).	*Solubilité des sels calciques* (CUSHNY).
Chlorates.	
Chlorures.	Iodures.
Nitrates.	Bromures.
Iodures.	Chlorures.
Acétates.	Nitrates.
Bromures.	Acétates.

Il n'existe pas, il est vrai, de correspondance absolue, mais du moins très grande entre l'une et l'autre série. Il en est de même dans le tableau suivant où nous avons comparé les sels non diurétiques, purgatifs, et ceux qui forment des combinaisons calciques insolubles. En tête se trouvent les sels les plus purgatifs et ceux dont la combinaison calcique est la plus insoluble.

Pouvoir laxatif (HOFMEISTER).	*Insolubilité du sel calcique.*
Sulfates.	Phosphates.
Tartrates.	Tartrates.
Phosphates.	Citrates.
Citrates.	Sulfates.

Tous les sels neutres purgatifs paraissent donc former avec la chaux des combinaisons insolubles. CUSHNY trouva en outre que, au point de vue du composant alcalin (cation), les sels ammoniacaux se distinguent au sein de l'organisme animal par une plus grande diffusibilité que les sels de potassium et de sodium et que la diffusibilité des sels alcalino-terreux est de beaucoup inférieure à celle des sels alcalins.

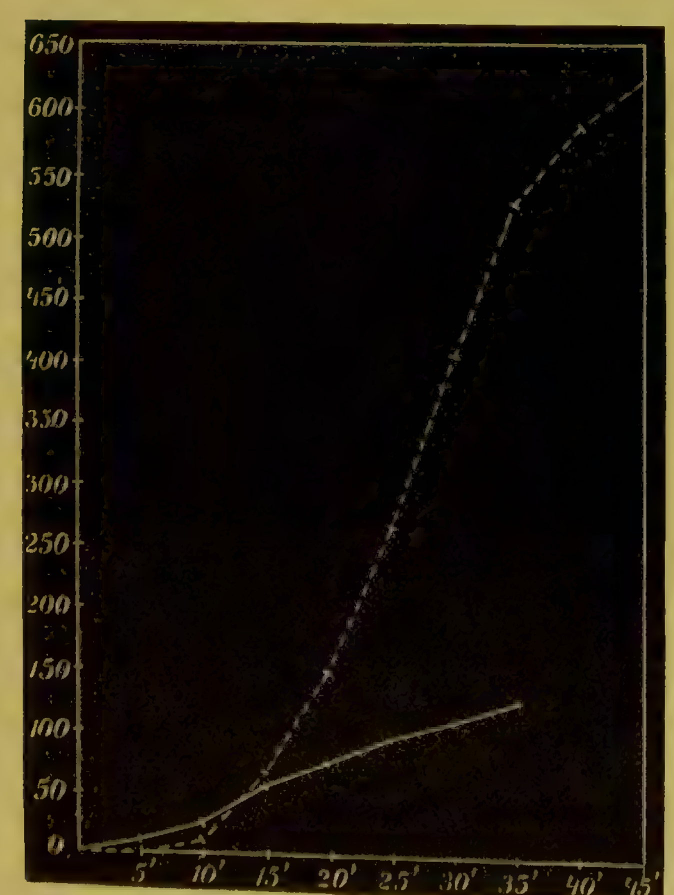
En nous basant sur ces faits, nous pouvons facilement interpréter l'action diurétique des sels par leurs seules propriétés physico-

chimiques. C'est de ces propriétés en effet que dépend leur absorption au niveau du tractus intestinal et *il n'y a que les sels rapidement et facilement absorbables qui passent aisément de l'estomac et de l'intestin dans le sang et puis du sang dans l'urine en vertu de leur grand pouvoir osmotique.* Ainsi dans une des expériences instituées par GODEFROI sur le lapin auquel on avait fait l'injection gastrique de 100 c³ d'une solution d'iodure de sodium 0,8⁰/₀, la quantité d'urine fut doublée dans les 24 heures. Elle s'éleva, dans les circonstances normales, à 250 c³ dans les 24 heures, soit 10.4 c³ par heure; le jour de l'expérience instituée avec le sel elle monta à 469 c³ en 26¹/₂ heures, soit 17.7 c³ par heure. Mais le point essentiel de ces expérienes est *que la concentration des sels ne doit pas être trop grande c.-a-d. que l'ingestion du sel doit s'accompagner de celle de beaucoup de liquide.*

Le tableau change du moment que les sels sont administrés par la voie sous-cutanée et *surtout par la voie intraveineuse.* La dilution du sang, qui après l'usage interne d'une solution saline diluée se produit lentement et qui augmente la pression osmotique au niveau du rein, se manifeste après l'injection intraveineuse d'une solution concentrée de sel marin avec une grande intensité et une rapidité énorme; la diurèse augmente avec une telle force que déjà durant l'injection *il passe plus de liquide par les reins qu'on n'en a injecté dans le sang* et que, en tout cas, il s'élimine dès les premières heures des proportions d'urine telles que le rein ne paraît plus représenter qu'un filtre forcé d'éliminer sous forte pression (osmotique) le sel injecté et l'eau soustraite aux tissus. Nous faisons ressortir par le schéma graphique ci-joint quelques détails d'une

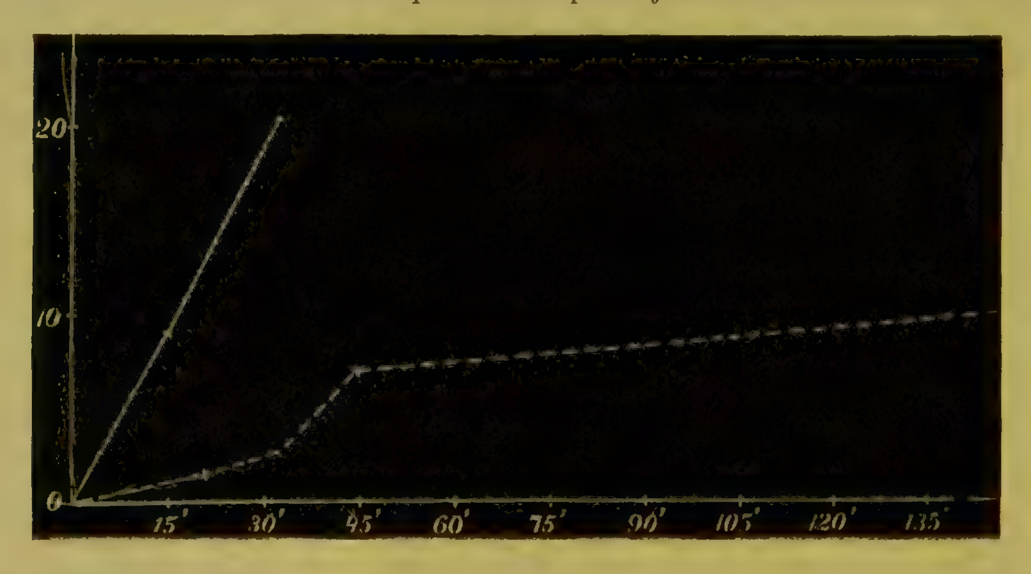
Figure XX.

Marche de la sécrétion urinaire après l'injection intraveineuse d'une solution concentrée de ClNa.



expérience instituée dans cette voie. On injecte à un chien de 10 kilos dans la veine jugulaire de 3.10 à 3.45 heures, donc en 35 minutes, 125 c³ d'une solution tiède 16½ % de sel marin. Déjà après 15 minutes il s'échappe en 5 minutes par le rein autant d'urine qu'on injecte de liquide dans le sang; mais à partir de ce moment la quantité d'urine émise dépasse la quantité de liquide injecté. Dix minutes après la fin de l'injection, la quantité totale d'urine éliminée en 45 minutes s'élève à 618 c³, alors qu'on n'avait injecté que 125 c³ (fig. XX). Une heure et demi plus tard on soustrait encore de la vessie 175 c³ d'urine, de telle sorte le rein a éliminé dans l'espace de 2.15 heures pas moins de ± 900 c³, c'est-à-dire que dans ce court laps de temps il a exécuté le travail que dans les circonstances ordinaires il aurait mis 36 heures à accomplir. Même durant ce temps la moitié seulement des 20 gr. de sel injecté, ± 10 gr., avait été éliminée, comme l'indique la courbe de la figure XXI, ce qui permet de conclure qu'une partie du sel est entassée et retenue dans les tissus.

Figure XXI.
Marche de l'élimination de NaCl par l'urine après injection de NaCl. dans la veine.



Temps en minutes:
---------------- Quantité de NaCl. en gr. éliminée par l'urine.
________________ Quantité de NaCl. injecté.

Je pourrais encore décrire bon nombre de pareilles expériences. Mais une seule suffit pour montrer que l'état hypertonique du sang soustrait du liquide aux tissus et provoque des variations de la pression osmotique que le rein parvient encore quelquefois à braver, mais qui amènent une réaction intense dans le système nerveux central. Et si je reviens encore une fois à *l'action saline*, dont nous avons déjà parlé plusieurs fois, j'y suis conduit en partie par les expériences de Munzer. Bien que ces expériences aient été décrites auparavant avec la même exactitude et la même

netteté, l'auteur le croit néanmoins de son devoir de mettre encore une fois en lumière l'irritation du système nerveux central sous l'influence de la soustraction d'eau, l'exagération de la réflectibilité, les contractions fibrillaires et l'agitation des muscles, le tremblement des extrémités, les convulsions cloniques, et de faire ressortir en même temps le peu d'influence qu'exerce cette augmentation artificielle de la teneur du sang en sels sur la pression sanguine et le pouls. J'y suis conduit aussi pour une partie par les observations de SPIRO, qui, pendant l'exagération de la densité du sang provoquée par l'injection intraveineuse de gomme ou de gélatine, vit les animaux se narcotiser rapidement. La tension sanguine s'éleva malgré l'augmentation de la diurèse, et chez ces animaux il constata une immunité contre les poisons tétanisants, telle qu'elle existe chez les malades atteints de choléra dans la période algide. Je reviens enfin encore une fois à l'action saline, parce qu'après tout ce que j'ai déjà dit sur l'injection intraveineuse et sous-cutanée de solutions concentrées de chlorure de sodium (II p. 131), j'ai cependant à coeur de vous dire que pour faire le lavage du sang, „lavatura del sangue", et pour soustraire des liquides aux tissus, on ne peut mieux faire que de recourir aux solutions isotoniques de chlorure de sodium. Leurs effets diurétiques sont suffisamment puissants et d'ailleurs inoffensifs.

Les diurétiques diosmotiques, dont on ne préfère non plus une *trop grande concentration* pour l'administration interne, peuvent être divisés en *sels diurétiques inorganiques* et *organiques*.

D. a. 2 β I. SELS DIURÉTIQUES INORGANIQUES. A cette catégorie appartiennent le CHLORURE DE SODIUM, déjà étudié antérieurement, (II p. 133—244) avec son action diurétique si bien connue dans chaque ménage et si bien interprétée par la physico-chimie moderne, l'IODURE DE POTASSIUM, l'IODURE DE SODIUM, le BROMURE DE POTASSIUM, le BROMURE DE SODIUM, le BROMURE D'AMMONIUM. On prescrit d'ordinaire ces sels, qui sont tous officinaux chez nous, pour remplir d'autres indications, l'action diurétique devenant une propriété accessoire.

Les NITRATES DE POTASSE ET DE SOUDE sont des diurétiques proprement dits. Quelle réputation que celle du nitre (nitrate de potasse)! On l'a vanté et loué comme tempérant, sédatif, antipyrétique, antihydropique, à cause de son action sur le sang, le coeur, les reins, le système nerveux! Il fallut un jour se lever contre l'abus du nitre, qui a à sa charge pas mal de cas d'intoxication! Qu'en est-il advenu aujourd'hui? Malgré ses propriétés diurétiques excellentes, malgré son action manifeste sur les éléments sécrétoires du rein, démontrée par GRÜTZNER, le nitre est presque oublié et malgré qu'il appartienne à cette série de remèdes qui reviendront l'un ou l'autre jour encore une fois en vogue (FÜRSTENBERG, AISCH-

STADT et de nombreux vieux cliniciens vantèrent ce sel contre le rhumatisme articulaire, BURO le préconisa encore en 1892 contre la malaria) le nitrate de potasse, autrefois si fort en honneur, ne se rencontre même plus dans les formules médicamenteuses d'Amsterdam. Si vous désirez l'employer comme diurétique, donnez le de préférence en solution à $2^0/_0$ (Nitratis kalici grm. 5 Aq. destil. 250 gr. 6 fs. par j. une cuiller). Le nitrate de potasse est un élément constituant du *papier antiasthmatique*, *Charta antiasthmatica*, qui est imbibé en outre d'un macéré de belladone, de digitale, de stramoine et de sauge. D'ailleurs un simple papier à filtrer imbibé d'une solution de salpètre paraît, en se comburant, produire une fumée, qui, inspirée pendant l'accès asthmatique, exerce un effet calmant et expectorant.

Je passe sous silence le *nitrate de soude*, dont l'action rappelle à plusieurs points de vue celle du nitrate de potasse, mais qui, étant un sel de soude, peut être pris à des doses plus fortes, et le CHLORATE DE POTASSE qui est un bon diurétique, mais qu'on emploie rarement comme tel. On range encore parmi les sels diurétiques inorganiques le BICARBONATE DE SOUDE, mais je vous renvoie à ce que j'en ai dit antérieurement (II, p. 115—124) et d'où il ressort que comme diurétique il n'appartient pas à la catégorie des sels les plus actifs.

Les sels inorganiques que nous avons passés jusqu'ici en revue, parmi lesquels je range aussi le BIBORATE DE SOUDE (I p. 270—282), sont tous des sels d'alcalis fixes, de potassium et de sodium. Mais à côté de ceux-ci il faut encore ranger les *sels inorganiques* de *lithium* et de *strontium*. Le CARBONATE DE LITHINE est officinal chez nous. Il fut autrefois recommandé par GARROD comme *antiarthritique* et *lithontryptique* ou *litholytique* (remède capable de dissoudre les pierres, *λίθος* = pierre et *λύω* dissoudre ou *λίθος* et *τρίβω*, pulvériser). Cet auteur se basa sur les recherches de URE, qui vit l'acide urique se dissoudre beaucoup plus aisément dans le carbonate de lithium que dans celui de sodium ou de potassium. Mais le carbonate de lithine est peu soluble, possède un goût acerbe, entraîne rapidement la catarrhe gastrique, se transforme dans l'estomac en chlorure de lithium et passe probablement sous cette dernière forme dans l'urine. Au contraire, l'iodure et le bromure de lithium, qui chez nous ne sont pas officinaux, sont des sels très solubles et donnés en mixture à raison de 2 gr. sur 200 (5 à 6 fois par jour une cuiller) représentent d'excellents diurétiques; mais les praticiens, à part quelques-uns (POLAKOW), les emploient surtout dans ces derniers temps pour leur *composant acide*, c.-à-d. pour leur action thérapeutique comme iodure et bromure. Les sels de lithium, comme l'a avancé HUSEMANN et comme l'ont démontré

plus tard RICHET et RUNGE, sont *de très violents toxiques.* Parmi les effets des sels de lithium, signalons la paralysie des fibres musculaires striées, l'irritation passagère du centre du vague suivie de la paralysie totale du coeur, la diminution de l'irritabilité réflexe. Ces effets ressemblent beaucoup à ceux des sels de potassium, mais s'écartent d'une façon assez manifeste par la lenteur de leur développement de la marche rapide des intoxications par le potassium. En tout cas et malgré qu'il ne figure pas dans notre tableau des doses maximales, nous avons des motifs d'être prudent dans la prescription du *carbonate de lithine* dont la réaction est fortement alcaline, d'autant plus qu'il exerce un effet local sur l'estomac. On ne prescrira, en règle générale, pas de doses supérieures à 150—250 mgr. par prise et l'on fera prendre de préférence cette poudre dissoute dans une forte quantité d'eau gazeuse (100—150 c. c.) 3 à 4 fois par jour.

Parmi les *sels de strontium*, on a recommandé dans ces derniers temps comme diurétiques des sels inorganiques notamment l'iodure et le bromure. Dans le groupe chimique auquel appartient le strontium (calcium, baryum, strontium), ce sont les sels de strontium qui se résorbent le plus aisément et exercent le moins d'irritation topique. Les sels de strontium dissous ne précipitent l'albumine qu'en solution très concentrée (RAUDNITZ). Quant au pouvoir toxique, les sels de strontium se rapprochent beaucoup plus de Na que de K (RICHET, MICKWITZ) VULPIAN et d'autres constatèrent que l'homme et l'animal peuvent prendre à l'intérieur des doses relativement élevées de sel de strontium sans le moindre inconvénient. Mais quelque fidèles diurétiques que soient le *bromure* et l'*iodure de strontium*, les plaidoiries produites par CORONEDI, DENY, MALBEC, en faveur de l'emploi de ces sels se basent principalement sur le fait que, comme bromure et iodure, ils peuvent remplacer les bromure et iodure de potassium et qu'ils auraient même certains avantages sur ces derniers.

Il nous faut ranger enfin dans le groupe des diurétiques inorganiques une série *d'eaux minérales, solutions très diluées* d'une combinaison de différents sels: chlorure de sodium, bicarbonate de sodium, sulfate de sodium, chlorure de lithium et carbonate de lithium, bicarbonate de calcium. Il est incontestable que toutes développent des effets diurétiques, et cela à cause de l'état de dissociation où se trouvent les sels dans ces solutions diluées et grâce à la quantité ingérée. La composition chimique de ces eaux minérales est ici un facteur secondaire. L'eau de WILDUNGEN et de CONTREXÉVILLE, riches en sels de chaux, tout comme l'eau de VICHY, pauvre en sels de chaux et riche en bicarbonate de soude, comme l'eau du KOCHBRUNNEN DE WIESBADEN, pauvre en bicarbonate de

soude et riche en chlorure de sodium, comme la source SALVATOR pauvre en NaCl et riche en bicarbonate de lithium, et aussi l'eau de CARLSBAD dépourvue de lithium mais renfermant du NaCl, du bicarbonate de soude, du sulfate de soude et de potasse, prises à l'intérieur, à raison de 3, 4 verrées par jour, sont d'excellents diurétiques. Il est établi qu'elles peuvent toutes rendre service dans *l'arthritisme urique* (goutte vraie) et dans les *prédispositions à la pierre*, et au point de vue des échanges organiques, que l'on désire modifier, ce sont les sources renfermant du sulfate de soude et les eaux minérales alcalines qui tiennent la corde. De même il y a le plus parfait accord, quant à la théorie que le courant d'eau, constitué par une forte diurèse peut emporter du bassinet, des uretères aussi bien que de la vessie, les petits calculs (sable urinaire) qui s'y sont accumulés; et que sous ce rapport toutes les eaux minérales signalées se trouvent à peu près sur une même ligne. Mais où les différences entre les eaux minérales commencent à se faire valoir, c'est quand on demande lesquelles de ces eaux sont *les meilleurs litholytiques ou lithontryptiques*, surtout vis-à-vis de calculs composés d'acide urique et d'urates. Alors les sources *lithinées* de SALZSCHIRF (Suisse), SALVATOR, BILIN, ASSMANSHAUSEN (Allemagne), SAINT-NECTAIRE, ROYAT, CHATEL-GUYON, POUGUES (France), SALSOMAGGIORE, (Italie) disputent le premier rang aux eaux non lithinées. Alors un homme de la valeur de LANGENBECK constate, dans l'espèce, qu'un petit calcul situé dans la vessie s'est dissous ou du moins a disparu par l'usage de *l'eau d'Ems* (ARONSOHN). Alors on démontre que l'usage de *l'eau antigoutteuse de Wiesbaden* (eau provenant de la Source Kochbrunnen de Wiesbaden, à laquelle on a ajouté du bicarbonate de soude) empêche les nouveaux dépôts de concréments uriques et doit provoquer finalement la résorption des incrustations déjà existantes (PFEIFFER, MORDTHORST). Alors des médecins souffrant eux-mêmes de la goutte donnent comme la meilleure source la *Kronenquelle d'Obersalzbrunn* (ALAFBERG, FÜRST). Alors enfin la direction des Eaux de *Vittel* (Vosges), sources alcalines sulfatées sodiques, vous représente les effets thérapeutiques merveilleux de leurs eaux comme les meilleurs du monde dans des dessins plus ou moins spirituels. Mais a-t-on fourni dans un seul cas la preuve formelle que des calculs présents dans l'organisme se soient dissous *par l'usage* des eaux minérales? Des expériences instituées en dehors de l'organisme n'ont dans l'espèce aucune valeur probante. L'urine reste de l'urine, quelle que soit sa dilution. Elle ne se transforme jamais en eau minérale. Une forte diurèse la rend seulement moins acide, comme le fit remarquer d'abord RÜDEL et comme on peut le constater avec tant de facilité. Ce fait est constant, quel que soit le mécanisme de l'augmentation de la

diurèse. C'est le cas pour la diurèse par la digitale comme pour celle par la caféine, pour l'augmentation de la diurèse sous l'influence d'une solution diluée de bicarbonate de soude aussi bien que pour celle qui suit l'usage des eaux minérales chargées d'acide carbonique et des eaux bicarbonatées calcaires (II, p. 449). *A mon avis, c'est dans cette diurèse exagérée, accompagnée d'une diminution de la réaction acide de l'urine, que gît le pouvoir litholytique.* La diurèse intense contrecarre le dépôt de l'acide urique ou des urates acides, mais une dissolution réelle de calculs au sein de l'organisme animal ou de tophi fixés autour des articulations, à mon avis, ne se produit pas, quoique l'on en dise. C'est pourquoi je ne place pas dans le schéma pharmacothérapique les soi-disant lithontriptiques, à titre de médicaments spéciaux, dans un groupe isolé, mais que je les range parmi les diurétiques.

III. *Sels organiques diurétiques. Acétates.* Outre *l'acétate de potasse* officinal, *acetas kalicus*, on emploie encore de nos jours comme diurétiques *l'acétate de soude* et *l'acétate de lithine*. Les acétates sont les diurétiques les plus puissants parmi les sels des acides organiques, bienque nous les avons rangés dans le groupe I, à côté des tartrates, sulfates, etc. Mais l'expérimentation et l'observation clinique nous apprennent que les acétates s'absorbent rapidement au niveau du canal intestinal (CUSHNY) et que chez l'animal ils développent à peu près le même pouvoir diurétique que les bromures et les nitrates (v. LIMBECK). Ils ne semblent donc exercer qu'une action locale irritante très faible ou même nulle sur la muqueuse du canal intestinal. L'acide acétique forme d'ailleurs avec la chaux un sel très facilement soluble. Tout cela s'accorde parfaitement avec la manière de voir de WALLACE, d'après laquelle seuls les sels qui forment avec la chaux des composés insolubles ont une action irritante, purgative. Comment donc interpréter la place toute spéciale qu'occupent dans l'espèce les acétates? Leur action physiologique ressemble beaucoup plus à celle des nitrates qu'à celle des tartrates, citrates, etc. Et cependant leur propriété de précipiter l'albumine ne s'écarte pas sensiblement de celle des sulfates et des phosphates. LIMBECK croit que la grande rapidité avec laquelle les acétates se transforment en carbonates leur assigne un rang si élevé parmi les sels diurétiques organiques. Les acétates se transforment incontestablement en carbonates, mais les carbonates eux-mêmes ne s'absorbent pas si aisément que les acétates, et même les bicarbonates, d'après les propres recherches de LIMBECK, cèdent le pas à ce point de vue aux acétates. Ce caractère spécial des acétates trouve à mon avis son interprétation dans *l'état marqué de dissociation* où se trouvent les solutions de ces sels. On peut tranquillement permettre une dose journalière de 10 gr.

d'acétate de soude ou de potasse en solution à 5°/₀ (la recette des Formules d'Amsterdam indique: Acetatis kalici 10, Rob Juniperi 25, Aquae communis 200 gr.), mais on doit naturellement, en prescrivant l'acétate de lithine (qui possède surtout une valeur antiarthritique et lithontryptique), user d'un peu plus de prudence et ne jamais dépasser la dose quotidienne de 3 à 4 grammes.

Le forte action diurétique des asperges, dont la richesse en eau est d'ailleurs également extraordinaire, est attribuée principalement à l'acétate de potasse et à l'acétate de calcium qu'on rencontre dans cette plante. L'acide amidosuccinique (asparagine) ne paraît que peu ou pas contribuer à cet effet, mais bien la substance odorante spéciale, qui dans l'anecdote célèbre de BRILLAT-SAVARIN joua le rôle du traître.

Les tartrates sont l'opposé des acétates. Ceux-là appartiennent à tous les points de vue, de la tête aux cheveux, au groupe I. Leurs solutions précipitent assez facilement l'albumine, exercent une irritation locale, et forment avec la chaux un tartrate calcique insoluble. Ce sont de bien maigres diurétiques, mais d'excellents purgatifs aussi longtemps qu'ils restent tartrates. Mais dans l'organisme ils se transforment par oxydation en carbonates. Or les carbonates et les bicarbonates appartiennent au groupe II, passent comme tels dans l'urine et contribuent à rendre celle-ci alcaline. Parmi les tartrates (la crême de tartre — II, p. 246 — est trop irritante et trop acide) le sel principal vous est déjà connu sous le nom de *tartrate double de potassium et de sodium*, *tartras kalico-natricus* (sel de seignette, dont on emploie comme diurétique une solution de 10 à 15 gr. dans 200 gr. d'eau). Puis vient le *tartrate de potasse et de borax*, qui représente probablement un mélange de tartrate de potasse et de biborate de soude (borax 2, crême de tartre 5, eau 15). Notre Pharmacopée donne à ce sel le nom de † *Tartarus boraxatus* et l'on préconise avant tout comme diurétique une solution 10°/₀ (la mixtura c. tartaro de nos Formules d'Amsterdam se prescrit comme suit: Tartar. boraxat. 25, Sacch. 15, Aq. comm. 250 gr.). Nous devons citer ici également les tartrates de lithium: *tartras lithicus* et *bitartras lithicus* (recommandés chaudement par MENDELSOHN) et nous devons à ce propos relever le fait que le bitartrate de lithine, en application topique, est employé avec succès, sur les indications de KIRK, en odontiatrie, contre la gingivite goutteuse, la pyorrhée alvéolaire, qu'on appelle aussi la maladie de Riggi.

Les lactates et *citrates* occupent une place intermédiaire entre les acétates et les tartrates. Les premiers se rapprochent le plus des acétates. On ne trouve pas dans notre Pharmacopée de lactates diurétiques. Cependant, à part *le lactate de lithium*, le *lactate de*

strontium (25 gr. pour 150 à 200 gr. d'eau 4 à 5 fois p. j. une cuiller) s'est acquis dans ces derniers temps une place parmi les meilleurs diurétiques grâce aux observations de RIED, HARE, BROMOWSKI, PICK-FRIEDEL. D'après ces auteurs, ce sel est capable de *diminuer la teneur de l'urine* en *albumine* en cas de néphrite et d'albuminurie. Ne vous fiez pas trop à ces belles affirmations, surtout depuis que OETTINGER a fait remarquer que dans ses observations il n'a pas pu constater la moindre diminution de l'albumine, mais qu'il a observé sous l'influence de ce sel divers symptômes secondaires désagréables: céphalalgie, nausées, vomissements. Par contre un diurétique de première valeur et sans danger nous est fourni par *le lait battu* (II, p. 247) qui contient beaucoup d'acide lactique. Son acide lactique se combine dans l'intestin aux alcalis et les lactates de potasse et de soude, qui se forment à ce niveau, paraissent être des purgatifs très doux (II p. 223) et deviennent des diurétiques fidèles, dès qu'ils se sont transformés en carbonates.

Les *citrates* se rapprochent un peu plus des tartrates. Ce sont de bons purgatifs, mais déjà la solution de CITRATE DE MAGNÉSIE EFFERVESCENT (II p. 246) et surtout notre POTION DE RIVIÈRE (II, 111) développent un effet diurétique manifeste. STADELMANN et ses élèves ont chanté les louanges du *citrate de soude*, non seulement à cause de son influence sur la diurèse, grâce à laquelle il exagère l'élimination de Na Cl et K Cl, mais encore parce que, prescrit dans des proportions relativement fortes (jusqu'à 40 gr. par jour), il ne provoque, malgré un emploi prolongé, ni dyspepsie ni autre trouble quelconque (BURCKHARD, KOSERSKI). On vante ausi beaucoup le *citrate de lithine* (MENDELSOHN), de même que la soi-disant cure de citrons, dans laquelle on ingère après chaque repas le suc de quelques citrons et qui est en partie un pendant de la cure de petit-lait.

Dans ces derniers temps on a introduit dans le commerce, sous le nom d'*uricédine* (STROSCHIN) un mélange de citrate de soude, de citrate de lithine, de chlorure de sodium et de sulfate de soude. MENDELSOHN a cru pouvoir recommander l'usage de ce mélange parce qu'il attribue à cette préparation, outre des propriétés manifestement diurétiques, le pouvoir d'empêcher la précipitation de l'acide urique en alcalinisant ou en neutralisant l'urine, en d'autres termes il a vanté ce remède avec conviction dans la cure de la diathèse urique.

On ne possède pas jusqu'ici de données positives sur l'action diurétique des *salicylates*, que nous ne pouvons pas passer ici sous silence malgré que l'acide salicylique n'appartient nullement au groupe des acides organiques susnommés. Cet acide est, comme nous le savons, l'acide ortho-oxybenzoïque et il ne peut être question d'une oxydation

des salicylates en carbonates au sein de l'organisme. Dans ses expériences concernant l'influence des salicylates sur le degré d'acidité de l'urine, le Dr. SCHREUDER constata, il est vrai, une légère augmentation de la diurèse par l'emploi du salicylate d'ammonium, mais à peine une trace d'augmentation sous l'influence du salicylate de soude. Le Dr. MOEREL, de son côté, ne put provoquer une action diurétique que par le salicylate de soude obtenu au moyen de l'acide salicylique de l'essence de Gaultheria renfermant encore des traces d'huile essentielle. Les résultats signalés plus haut, que SIEGERT obtint avec la caféine, sont du reste plus faits pour détruire notre confiance dans l'action diurétique des salicylates que pour la soutenir. Et cependant on a préconisé non seulement comme médicaments antirhumatismaux et antiseptiques (WOOD), mais aussi comme diurétiques, le *salicylate de lithium* aussi bien que le *salicylate de strontium*. MERCK a même lancé dans le commerce, sous le nom de *salicylate d'urophérine*, un mélange ou un sel double de *lithiumthéobromine* et de *salicylate de lithium* (le benzoate d'urophérine est une combinaison de lithiumthéobromine et de benzoate de lithium). GRAM vante beaucoup l'effet diurétique de ce médicament en solution aqueuse à dose de 3 à 4 gr.

Nous arrivons maintenant à quelques agents chimiques, qui, *tout en n'étant pas eux-mêmes des sels*, *appartiennent néanmoins au groupe des sels organiques diurétiques*, en partie parce qu'ils se transforment en ces sels, en partie parce qu'ils représentent des corps organiques à action identique de celle de ces derniers sels. Parmi ce groupe il faut ranger en tout premier lieu *le sucre de lait* (SACCHARUM LACTIS), qui à fortes doses peut agir comme purgatif (II p. 247), mais qui agit également comme diurétique par sa transformation dans le canal intestinal en acide lactique et en lactate. RICHET et MOUTARD-MARTIN ont les premiers appelé l'attention sur les propriétés diurétiques du sucre de lait, mais c'est surtout G. SÉE qui vanta l'excellence de l'effet diurétique du sucre de lait dans tous les cas d'hydropisie, dans les pleurésies, les péritonites, etc. VESPA et GIOFFEDI fournirent les meilleures plaidoiries en faveur du sucre de lait. Ces auteurs reconnurent les effets utiles du sucre de lait (100 gr. 500 gr. d'eau par jour), surtout dans les cardiopathies et les pleurésies exsudatives, mais non dans la néphrite et la cirrhose hépatique, et ils appuyèrent leurs observations cliniques par des expériences instituées sur des animaux. *Le sucre de raisin* est également, d'après GERMAIN SÉE, un diurétique éminent. Ces deux substances, sucre de lait et sucre de raisin, représentent évidemment les diurétiques les plus inoffensifs (G. SÉE les appelle „diurétiques physiologiques''), qui, comme effet secondaire, déterminent tout au plus de la diarrhée. La physiologie nous apprend que le

glucose se transforme aussi dans l'intestin en acide lactique, et nous devons donc attribuer l'action diurétique du sucre de raisin tout comme celle du sucre de lait aux lactates formés à ses dépens. Dans cette action une intervention de la pression osmotique du glucose et du galactose, qui passent dans le sang, me semble peu probable A part dans les cas d'affections hépatiques sérieuses, les deux sucres, même administrés à très fortes doses, sont retenus au niveau du foie, et il ne peut donc être question de leur passage dans le sang artériel.

Les produits normaux des échanges organiques, les éléments *constitutifs principaux de l'urine même* ont beaucoup plus de titres au nom de *diurétiques physiologiques* que le sucre de lait et le sucre de raisin, que nous recherchons en vain dans l'urine de l'homme normal. L'élément constituant principal de l'urine est *l'urée*. Or c'était agir conformément à l'esprit de notre temps, qui a ressuscité l'organothérapie, de proclamer cet élément capital comme le meilleur et le moins dangereux des diurétiques. Ces vues sont confirmées en apparence par les observations de FRIEDRICH, KLEMPERER, BELTMANN, GRECO, KOHN, BECKERT, relatives aux effets avantageux exercés sur la diurèse chez des malades par l'usage interne d'urée (10—20 gr. par jour dans une grande quantité d'eau). D'autre part l'observation thérapeutique que l'urée rend aussi des services comme lithontryptique (KLEMPERER) semble en parfait accord avec le fait, dont nous avons parlé plus haut, d'après lequel l'acide urique et l'urée se combineraient dans l'urine pour former une combinaison soluble (RÜDELL, II p. 117) Je voudrais cependant prémunir ici contre les dangers du „post hoc, ergo propter hoc". Je voudrais demander si la pression osmotique de l'urée, qui ne comporte que la moitié de celle du NaCl, n'est pas trop faible pour faire considérer ce corps comme un diurétique diosmotique. Ne voyons nous pas dans l'urine de stase (KORANYI), dans l'urine des maladies fébriles, une forte proportion d'urée aller de pair avec une diminution de la diurèse et le défaut dans l'urine de sel marin ne nous fournit-il pas l'explication voulue du phénomène? La diurèse du carnivore, malgré la forte teneur d'urée éliminée par l'urine n'est elle pas beaucoup moins abondante que celle de l'herbivore? Je suis provisoirement tenté d'attribuer les résultats positifs obtenus par une série de praticiens, à la quantité d'eau ainsi qu'au bicarbonate de soude et de chaux avec lequel on administre l'urée, plutôt qu'à l'urée elle-même. Aussi l'urée risque-t-elle d'être bientôt de nouveau biffée de la liste des diurétiques, où déjà SEGALAS en 1822 et TANNER en 1852 tâchèrent de la faire inscrire.

On a dans ces dernières années inscrit sur cette liste trois

amines, qui, si elles appartiennent aux diurétiques, ne sont en tout cas ni des diurétiques indirects ni des diurétiques hémato-kinétiques. Elles n'exercent aucune influence sur le coeur et la tension sanguine, sur la vitesse du courant sanguin, etc... Elles passent toutes dans l'urine et elles auraient, l'une à un plus haut degré que l'autre, la propriété de *dissoudre l'acide urique* et de développer un effet *antiarthritique* et *litholytique*. Ces trois amines sont la *pipérazine ou diéthylènediamine* $C_2 H_4 (NH)_2 C_2 H_4 = C_4 H_{10} N_2$, la *lysidine ou méthylglyoxalidine* $C_4 H_8 N_2$ et *l'hexaméthylènetétramine* ou formine, appelée aujourd'hui *urotropine*: $C_6 H_{12} N_4 = C_6 H_8 (NH)_4$. Deux mots, pour finir, de chacune de ces trois substances.

Pipérazine. Pour ce qui regarde la différence et la concordance entre la pipérazine et la spermine, je vous renvoie à ce que j'ai dit à propos de la spermine (II, p. 426) et je vous rappelle que LADENBURG et les Français appellent la pipérazine pipérazidine. Signalons ensuite la diurèse énergique que détermine chez l'homme l'emploi quotidien de quelques grammes de cette substance, diurèse que tous les observateurs ont constatée, et qui à cette dose ne s'accompagne d'aucun phénomène secondaire désagréable (BARDET). Mais on a vanté surtout la pipérazine à cause de ses propriétés antiarthritiques et litholytiques, c.-à-d. de son pouvoir de dissoudre l'acide urique aussi bien en dehors qu'à l'intérieur de l'organisme (EBSTEIN et SPRAGUE, BIESENTAHL et SCHMIDT, SCHWENINGER). Or à ce point de vue la pipérazine n'est rien moins qu'active, comme l'a démontré v. D. KLIP dans le laboratoire de PLUGGE et comme l'ont reconnu MORDTHORST et jusqu'à un certain degré GOODBODY. L'effet avantageux qu'on lui attribue dans l'arthritisme n'est qu'une conséquence naturelle de l'amélioration de la diurèse et tient problablement en partie à ce fait qu'on a au début employé sans distinction la spermine et la pipérazine. La pipérazine, qu'on peut aussi obtenir sous forme de salicylate de pipérazine et de pipérazine effervescente, est en même temps un remède antiseptique. C'est ce qu'ont démontré les expériences de v. D. KLIP, qui a mis en évidence l'influence qu'elle exerce sur le sang, la peptonisation, etc. Cela explique peut-être aussi la donnée de HILDEBRANDT, d'après laquelle la pipérazine conjure le diabète phloridzique expérimental, et la recommandation de GRUBER de prescrire la pipérazine dans le diabète sucré pour diminuer l'élimination du sucre. Rien n'est moins démontré que le fait que la pipérazine soit capable de jouer ce rôle dans le diabète spontané de l'homme.

Mais je dois encore citer ici les derniers rejetons de la famille de la pipérazine, en premier lieu le *tartrate de diméthylpipérazine*, qu'on connaît sous le nom de *Lycétol*. C'est une poudre sèche, facilement soluble, dont la solution, possédant un goût agréoble de limonade,

répond à tous les desiderata auxquels doit satisfaire un bon antiarthritique et un remède contre la diathèse urique (Hoven), qui dans divers cas peut remplacer une cure balnéaire, etc., etc. En second lieu il y a le *quinate de piperazine*, auquel la raison sociale Jaffé et Darmstädter a donné le nom de *sidonal*, et dont les vertus antiarthritiques, selon les observations de Blumenthal, surpassent de beaucoup celles des autres préparations, parce que l'acide quinique lui-même empêcherait la formation d'acide urique dans l'organisme. Ne craignez vous pas ici encore une fois que les recommandations trop enthousiastes ne soient fallacieuses?

Lysidine. L'opinion des cliniciens n'est pas favorable à la *méthylglyoxaline*, introduite dans le commerce sous le nom de lysidine. Malgré les expériences instituées in vitro, qui prouvent que la lysidine possède un pouvoir dissolvant de l'acide urique plus énergique que la pipérazine (Goodbody), l'opinion favorable de Grawitz sur l'effet thérapeutique de cette substance dans l'arthritisme est en désaccord complet avec les résultats totalement négatifs, obtenus par Klemperer et Zeisig dans les cas qu'ils rapportent. Seule l'action diurétique de la lysidine est incontestable: mais si elle ne parvient à développer aucune autre action que celle-là, nous pouvons aisément nous en passer. Et franchement dit, il semble que ce médicament, de même que la pipérazine, tombe insensiblement dans l'oubli.

L'*hexaméthylènetétramine*, la *formine*, ou encore, pour employer la dénomination la plus moderne, l'*urotropine*, n'en est pas encore là. Nicolaier et Cohn soutiennent qu'elle possède vis à vis de l'acide urique les propriétés qu'on a d'une façon trop précoce attribuées à la pipérazine et à la lysidine; et en attendant on nous a déjà dotés d'une poudre d'urotropine effervescente (20°/₀ d'urotropine). L'avenir nous apprendra si elle constitue plus qu'un simple diurétique, tout comme diverses „amines". Provisoirement, Messieurs, nous agirons le plus sagement en nous en tenant, dans le traitement de la goutte, de la diathèse urique, des calculs d'acide urique, etc., aux eaux minérales, qui ne présentent pas le moindre danger et que nous connaissons de longue date.

SEPTANTE-ET-UNIÈME CONFÉRENCE.

Cholagogues, Expectorants, etc.

Cholagogues. Difficultés que l'on rencontre dans la détermination de la sécrétion biliaire chez l'homme vivant. Bile de la vésicule et bile du foie. Irritation du foie, sécrétion biliaire et excrétion de la bile. Tous les irritants locaux exerçant leur action sur les mouvements péristaltiques du canal intestinal agissent comme cholagogues. Cholagogues carminatifs: éther et térébenthine. Cholagogues salins et laxatifs: Calomel. Groupe de l'anthracène. Jalap. Huile d'olive. Bile. Cholagogues agissant par résorption: salicylate, benzoate de soude, pilocarpine, etc.

Expectorants. Importance et but des expectorants et des phlegmagogues. Insuffisance des phlegmagogues pour faciliter l'expectoration. Division des expectorants. Effets expectorants de la gomme, du sucre, etc. Inhalation de vapeur d'eau et de liquides pulvérisés grâce à la vapeur d'eau, de vapeurs et de gaz, pour provoquer l'expectoration.

Expectorants inorganiques: a. sels alcalins: bicarbonate de sodium, chlorure de sodium, chlorure d'ammonium; *b.* sels métalliques, tartre émétique, sulfure d'antimoine, kermès minéral, sulfate de cuivre, sulfate de zinc, bichromate de potassium.

Expectorants organiques: a. alcaloïdes, apomorphine, apocodéine, émétine et ipéca, poudre de Dower; *b.* saponines: Polygala senega, Quillaya. Ecorce de monesia; *c.* acides résineux et huiles éthérées: Essence d'anis, Liqueur ammoniacale anisée, Graines de Phellandrum, Benjoin, Acide benzoïque, Cochenille.

Sialagogues, sternutatoires. Galactogogues.

Messieurs. Autant il est facile de juger, dans un cas donné, de l'activité de la sécrétion urinaire ou sudorale, autant cette détermination est difficile quand il s'agit de la sécrétion biliaire. En effet, la bile n'est pas éliminée directement au dehors, comme c'est le cas pour l'urine et la sueur; de sorte que nous devons nous baser sur une série de signes parfois très trompeurs et sur les données que nous possédons relativement à la physiologie et la pathologie du foie, pour juger dans un cas déterminé de la sécrétion biliaire. La conclusion à laquelle nous arrivons ainsi est fréquemment erronée. Il est toutefois un fait sur lequel les recherches instituées chez l'homme dans ces dernières années, grâce aux progrès réalisés dans la chirurgie opératoire de la vésicule

biliaire, ont jeté une vive lumière. Je veux parler de la *différence énorme qui existe entre la bile telle qu'on la trouve dans la vésicule biliaire et la bile telle qu'elle est sécrétée par la glande hépatique.* Les recherches modernes ont montré en outre que la bile hépatique telle qu'elle s'écoule par le canal cholédoque est un liquide dont la densité est faible et dont la quantité sécrétée en 24 heures atteint et dépasse même un litre. A voir ce liquide fortement aqueux, presque entièrement dépourvu de mucus, on croirait se trouver en présence d'une sorte d'urine, tandis que la bile épaisse et visqueuse retirée de la vésicule constitue un liquide qu'on ne saurait comparer à aucun autre liquide de l'organisme.

Il vaut donc la peine de connaître le *but* que l'on se propose par l'*administration des cholagogues*, car, pour juger de l'effet qu'ils produisent, on n'a chez le malade d'autre indication que la coloration des excréments et leur teneur en bile. Et j'ai à peine besoin de vous dire, si vous vous rappelez ce que je vous ai dit à propos du calomel, que ni l'une ni l'autre n'ont le moindre rapport avec la quantité et la composition de la bile sécrétée; elles nous renseignent simplement sur la rapidité plus ou moins grande avec laquelle la bile traverse le canal intestinal. Le but que le médecin recherche en administrant des cholagogues n'est, en général, ni l'augmentation de la sécrétion biliaire, ni une activité plus grande de la fonction hépatique. Ce qu'il désire avant tout, c'est de rétablir l'excrétion de la bile, dans le cas où celle-ci serait arrêtée, et *de faire passer par le canal intestinal, une quantité abondante de bile et surtout d'en provoquer l'élimination avec les fèces.* La réponse donnée, dans leurs expériences bien connues, par RUTHERFORD et par la commission anglaise à la question de l'action des médicaments sur la sécrétion biliaire, ne satisfait donc qu'imparfaitement le clinicien; en effet, le point capital pour lui n'est pas l'*irritation du foie* et la *sécrétion biliaire*, mais bien l'élimination de la bile. La pathologie expérimentale lui a appris qu'une fonction exagérée du foie s'accompagne fréquemment de la sécrétion d'une bile visqueuse, contenant peu d'eau, dont l'écoulement dans le tractus intestinal ne s'effectue qu'avec peine par suite de sa consistance et de la faible tension, sous laquelle a lieu la sécrétion biliaire, de sorte que le moindre obstacle en peut provoquer la stagnation. Il en conclut que précisément une bile fluide, peu chargée de substances solides, circulera avec plus de facilité et pourra éventuellement entraîner les *calculs* qui auraient pu se fixer dans les voies biliaires. C'est qu'en effet on désire que les *cholagogues* soient en même temps des *cholélithagogues*, et quelques médecins ont même pensé qu'ils disposaient, pour combattre la lithiase biliaire, de médicaments que l'on pourrait nommer *cholélitholytiques.* En considérant les forces, qui

entrent en jeu pour provoquer l'*élimination de la bile* et son expulsion hors de l'organisme, on trouve comme premier facteur la péristaltique intestinale, de sorte que nous devons chercher les cholagogues en premier lieu parmi les laxatifs. „C'est un fait in„contestable, disais-je en parlant des laxatifs (II, p. 212), que l'éva„cuation du contenu intestinal provoquée par des mouvements „péristaltiques énergiques pourra rendre libre la voie que doit suivre „la bile pour se déverser dans l'intestin par la voie du canal cholé„doque et qu'elle pourra faciliter le cours de la bile". Mais la propriété d'évacuer au dehors la bile accumulée dans l'intestin n'appartient pas seulement aux laxatifs proprement dits, mais à toutes les substances qui activent les mouvements péristaltiques de l'intestin : les carminatifs, les digestifs salins, les sels neutres purgatifs, les eupeptiques à action locale, les cathartiques appartenant à divers groupes et même les émétiques (p. ex. l'ipéca). Lorsque le médicament exerce en même temps une action irritante sur le foie, et que, outre l'évacuation du tube digestif et l'ouverture large de la voie d'écoulement de la bile dans l'intestin, il provoque la sécrétion d'une bile peu épaisse et circulant facilement, le médecin pourra atteindre le but qu'il se propose par l'administration des cholagogues en cas d'*hyperémie du foie*, de *stagnation de la bile dans le foie et dans les canaux biliaires*, de *polycholie*, de *calculs hépatiques*.

Je me propose maintenant, Messieurs, de passer en revue avec vous *les cholagogues les plus usités dans la pratique*. Je les classerai en premier lieu d'après leur action *irritante sur le canal intestinal*, et en second lieu d'après leur propriété d'*irriter le foie* et d'*augmenter ainsi la sécrétion biliaire*. Les médicaments du deuxième groupe sont considérés par les pharmacologues comme les cholagogues vrais. Agissent-ils directement ou par voie réflexe pour augmenter la sécrétion biliaire? C'est là un point secondaire, bien qu'on ne puisse donner le nom de *cholagogues directs vrais*, avec la signification qu'y attachent les pharmacologues, qu'aux agents chimiques dont la *présence dans le sang suffit pour augmenter la sécrétion biliaire*.

Le médecin range parmi les cholagogues en première ligne le *poivre*, la *moutarde*, *l'ail*, dont les propriétés cholagogues ont été mises en lumière par Tschelzow (II, p. 75). Ils appartiennent au groupe des *carminatifs*. C'est dans ce même groupe qu'il faut ranger le remède de Durande, tant vanté contre les calculs biliaires: le *mélange d'éther et de térébenthine*, que l'on prescrit actuellement de préférence sous forme de mélange composé de 20 p. d'éther et 5 p. de térébenthine, à la dose de 15 à 30 gouttes plusieurs fois par jour. Soit qu'on prescrive le remède sous cette forme, soit qu'on préfère la formule dans laquelle le mélange

d'alcool et d'éther (liqueur anodyne de HOFFMANN) remplace l'éther pur, dans la proportion de 16 p. de liqueur de Hoffmann pour 1 p. d'essence de térébenthine, personne ne songe plus à y voir, comme DURANDE, un agent litholytique efficace, bien qu'il soit établi que les calculs biliaires chez l'homme sont le plus souvent constitués par de la cholestéarine et que cette substance se dissolve dans l'éther. Quand on administre ce remède, l'éther n'arrive pas en contact avec les calculs biliaires et, y arrivât-il réellement, la quantité d'éther est tellement minime qu'il n'est pas raisonnable d'en attendre une action dissolvante directe. Le mode d'action du remède de DURANDE est tout autre. L'éther et la térébenthine irritent la muqueuse stomacale et sont doués d'une action carminative énergique; en outre l'*éther*, comme CLAUDE BERNARD l'a établi, *agit comme excitant sur la fonction hépatique*, ainsi que le prouve l'augmentation du glycogène dans le foie, tandis que d'autre part les expériences de PRÉVOST et BINET ont démontré que *sous l'influence de l'administration interne de la térébenthine la sécrétion biliaire se trouve activée.*

Parmi les cholagogues du groupe des *digestifs salins* et des *sels neutres purgatifs*, il faut citer le BICARBONATE DE SOUDE, le SULFATE DE SOUDE, le SEL DE CARLSBAD, le SULFATE DE MAGNÉSIE. Ils ont une action thérapeutique bien marquée, surtout quand on les prescrit sous forme d'eaux minérales, et parmi celles-ci les eaux minérales chaudes de Carlsbad occupent le premier rang. Il résulte des recherches de RUTHERFORD que le *sulfate de soude* et le *sulfate de potasse* peuvent être considérés comme des *cholagogues* vrais. Leur administration a pour effet une augmentation, sinon importante du moins réelle, de la sécrétion biliaire, augmentation que l'on n'observe pas pour le bicarbonate de soude et qui pour le sulfate de magnésie est si peu marquée qu'après l'administration de ce dernier sel on observe même une activité moindre des fonctions hépatiques, une diminution de la sécrétion biliaire. Toutefois les expériences de cet auteur ont porté sur des chiens bien portants soumis au jeûne et n'ont pas la valeur décisive qu'il leur faudrait, pour faire considérer comme irrationnel l'emploi du sulfate de magnésie et du bicarbonate de soude dans le but de favoriser l'excrétion de la bile. En effet, nous avons vu que dans ces mêmes expériences le CALOMEL, dont l'effet ultime offre tant d'analogie avec celui des sels neutres laxatifs, exerçait une action dépressive sur la fonction hépatique et sur la sécrétion biliaire, et même qu'il mettait les cellules du foie dans l'état correspondant au repos de ces éléments glandulaires, et cependant il *remplit la plupart des conditions* auxquelles doit satisfaire un cholagogue au point de vue thérapeutique.

Les cholagogues du groupe des *laxatifs cathartiques*, dont les principes actifs appartiennent aux dérivés de l'anthracène, nous sont fournis par la RHUBARBE, le SÉNÉ, l'ALOÈS; ceux du groupe des acides résineux sont le JALAP et la COLOQUINTE. On peut leur donner le nom de cholagogues vrais non seulement au point de vue thérapeutique, mais encore au point de vue de la pharmacologie expérimentale, car ils ont pour effet d'activer la sécrétion biliaire. Pour ce qui concerne notamment l'ALOÈS et la RHUBARBE, ELLENBERGER et BAUM ont établi que ces deux médicaments, et surtout le premier, ont la propriété de provoquer dans la cellule hépatique les modifications microscopiques qui caractérisent une activité fonctionnelle intense du foie (telle aussi celle qui s'observe après l'irritation du plexus coeliaque: CAVAZZANI), en d'autres termes, ils ont prouvé que ce sont de *véritables agents excitants du foie*. A ce propos, je vous rappellerai que le célèbre remède de FAUCONNEAU-DUFRÈSNE est un mélange de résine de jalap et de rhubarbe (II, 270). Je vous ferai remarquer encore que les thérapeutes n'attachent qu'une importance fort minime à l'*évonymine* et à l'*iridine* en tant qu'agents excréteurs de la bile, bien qu'il soit démontré par la pharmacologie expérimentale que ces substances doivent être rangées parmi les cholagogues vrais et comptent même parmi les plus énergiques d'entre eux.

Il peut sembler paradoxal de ranger parmi les *irritants du tractus intestinal* l'HUILE D'OLIVE, appartenant au groupe des Protectifs; mais dans le domaine thérapeutique tout se réduit à une question de doses. Ainsi, aux doses élevées préconisées par ROSENBERG pour obtenir une action cholagogue, l'huile d'olive n'est pas seulement un eccoprotique, mais un laxatif (II, p. 394). ROSENBERG prétend que chez l'animal l'huile d'olive produit une exagération de la sécrétion biliaire aussi intense qu'on peut le désirer. Seulement l'exactitude de ses observations est loin d'être admise sans conteste, et j'estime que pour nous il est plus sûr de ranger l'huile d'olive parmi les *cholagogues indirects*, dont l'effet thérapeutique dépend autant de leur action analgésique que de leur action laxative. Tout ce que je viens de dire à propos de l'huile d'olive s'applique également à la glycérine, mutatis mutandis (II, 385).

Un irritant incontestable du tractus intestinal, lequel n'est pas seulement un cholagogue indiscutable mais qui est le *cholagogue par excellence*, de l'avis unanime des observateurs, c'est la BILE elle-même. Déjà les expériences de RUTHERFORD ont mis en lumière la propriété que possède la bile, administrée à l'intérieur, d'augmenter la sécrétion biliaire; dans ce but RUTHERFORD donnait un médicament déterminé additionné de bile, puis administrait le même médicament à la même dose, mais sans addition

de bile. En outre, bien avant les expériences de RUTHERFORD, SCHIFF avait décerné le nom de cholagogue vrai à l'acide choléinique, qu'il avait recommandé contre les coliques hépatiques. L'honneur d'avoir attribué à la bile le rang qu'elle mérite d'occuper comme cholagogue revient, comme je vous l'ai déjà dit en vous parlant de la bile comme *digestif eupeptique* (II, 141—144), à NISSEN, STADELMANN, PFAFF et BALCH. Malgré cela, la bile (Fel tauri inspissatum) ne s'est guère imposée à l'attention des cliniciens, et quand l'administration d'un cholagogue se trouve indiquée, c'est certainement à la bile qu'ils songeront en dernier lieu.

Pas un seul parmi les *cholagogues* que nous venons de passer en revue ne peut être appelé un cholagogue direct. Tous agissent grâce à l'intervention d'*influences réflexes*; en outre, dans le cas particulier de la bile, celle-ci passe du tractus intestinal dans le sang de la veine porte et delà se rend au foie; puis elle est déversée de nouveau dans l'intestin par le canal cholédoque, pour reparcourir le même trajet. Par conséquent pas un seul de tous les cholagogues cités, et la bile moins que les autres, n'agit après résorption et passage dans le sang artériel, aucun n'agit comme excitant, dont l'effet est de provoquer la sécrétion d'une bile fluide et abondante.

On peut se demander s'il n'aurait pas mieux valu de conserver aux médicaments que nous venons de citer, et qui en somme ne sont que des *agents chimiques doués de propriétés irritantes locales*, tout simplement la place que nous leur avons donnée quand nous nous sommes antérieurement occupés d'eux, et de ne pas en faire un groupe spécial de médicaments en les rangeant sous la fausse rubrique d'agents sécrétoires agissant par résorption. A quoi je répondrai que seules les nécessités de la pratique, qui si souvent se rient des classifications systématiques, ici encore nous ont servi avant tout de guide. Mais il est plus intéressant de rechercher si, outre les agents énumérés, la pharmacothérapie n'en connaît pas d'autres qui agissent réellement *par résorption* pour activer la sécrétion biliaire, comme les diaphorétiques et les diurétiques que nous avons étudiés.

Je vous dirai que nous disposons de médicaments de cet ordre. Les expériences de RUTHERFORD nous ont fait connaître dans le SALICYLATE DE SOUDE un cholagogue énergique agissant par résorption, et les recherches de BINET ET PRÉVOST ont abouti à des résultats parfaitement concordants. L'aspect microscopique des cellules hépatiques après l'administration du salicylate de soude montre que ces cellules sont le siège d'une activité fonctionnelle intense (ELLENBERGER et BAUM). L'expérience acquise au lit du malade, en Angleterre et en Allemagne, dans le traitement de

la stase biliaire et des coliques hépatiques, par l'administration interne du salicylate de soude à la dose d'un $^1/_2$ gr. répétée quatre fois par jour dans un verre d'eau gazeuse, justifie la confiance qu'avaient inspirée les recherches expérimentales (STILLER). On est aujourd'hui presque unanimement d'accord pour considérer le SALICYLATE DE SOUDE comme *un des meilleurs cholagogues* dont nous disposons. Toutefois on ne possède encore aucune donnée précise au sujet du mode d'action de cet agent chimique. Il importe de signaler ici que le BENZOATE DE SOUDE, dans les expériences instituées, ne s'est pas montré inférieur au salicylate de soude. Ces deux substances jouissent de la propriété commune de se combiner au glycocolle pour constituer l'acide salicylurique et l'acide hippurique. Un des organes où cette synthèse se produit est, à mon sens, le foie, et si je n'ai pas cru devoir passer ce fait sous silence, c'est qu'il me paraît de nature à jeter quelque lumière sur l'action cholagogue de ces substances. Toutefois nous ne savons encore rien de certain à ce sujet. Tout ce que nous pouvons affirmer, c'est que l'action cholagogue d'une solution aqueuse de salicylate de soude ne peut pas être attribuée à une irritation de la muqueuse intestinale; que, par conséquent, cette substance mérite le nom de *cholagogue direct* et que parmi les cholagogues directs c'est celui qui se prête le mieux aux usages thérapeutiques.

C'est qu'en effet les autres cholagogues directs: pilocarpine, muscarine (ainsi que la nicotine et la physostigmine?), dont les propriétés irritantes sont beaucoup plus marquées que celles du salicylate de soude, et qui même activent à tel point la fonction hépatique et la sécrétion biliaire qu'à forte dose ils peuvent provoquer l'arrêt de la sécrétion par épuisement, *ne se prêtent pas aux applications thérapeutiques.* Les effets concomitants auxquels ces substances donnent lieu et que nous connaissons déjà en partie (nous compléterons cette étude quand nous parlerons des excitants neurotiques périphériques), les rendent impropres à rendre quelque service comme cholagogues.

Dans le groupe pharmacothérapeutique des *Expectorants*, D. a 4, dont je veux vous parler maintenant, on range, Messieurs, une série de médicaments, vis-à-vis desquels la muqueuse des voies respiratoires et les appareils qui entrent en jeu dans l'acte de la toux, sont tellement sensibles qu'*après leur administration la sécrétion de mucus est augmentée et surtout l'expectoration des mucosités se trouvant dans les voies respiratoires est rendue plus facile.* Les médicaments en question sont par conséquent des excitants de la toux (béchiques); et, si le point capital de l'administration des cholagogues se trouve dans l'élimination de la bile par la voie rectale, l'emploi des

expectorants ne vise d'autre but que l'expulsion des glaires accumulées dans les voies respiratoires. Il en résulte qu'en réalité les *expectorants ne sauraient guère être rangés parmi les sécrétoires vrais.* Bien que nous possédions, comme l'ont démontré les recherches concordantes de ROSSBACH, KOKIN et d'autres, dans la pilocarpine, par ex. et dans les substances qui s'y rattachent des *phlegmagogues* (phlegma = mucus) de premier ordre, activant énergiquement la sécrétion du mucus, ces agents sécrétoires ne sauraient cependant trouver une application thérapeutique, du moment que l'action expectorante leur fait défaut. En effet, dans ces conditions, ils provoquent si peu la toux que le mucus, sécrété en abondance, bien loin d'être expulsé par la toux, s'accumule dans les bronches et dans les bronchioles, menaçant le malade d'asphyxie.

Cependant on n'indique qu'incomplètement l'emploi thérapeutique des expectorants, en disant que le médecin y recourt *principalement à cause de leur action béchique.* Non seulement ils provoquent la toux, mais encore ils la *rendent plus facile.* Dans le catarrhe sec, en cas de gonflement de la muqueuse des voies respiratoires, lorsqu'en dépit des efforts de toux, les mucosités épaisses et adhérentes ne parviennent pas à être expulsées, le médecin croit disposer de médicaments qui *rendent les mucosités moins adhérentes*, modifient leur consistance et facilitent ainsi leur expulsion. Ces médicaments ont été désignés sous le nom d'*expectorants résolutifs* par l'ancienne école pharmacothérapeutique, qui leur opposait les médicaments irritant les muqueuses et provoquant par cette forte excitation le réflexe compliqué auquel nous donnons le nom de *toux.* L'ancienne école appelait les substances de cet ordre: les *expectorants âcres.* Il n'existe pas de différence essentielle entre les deux groupes. Les expectorants résolutifs — parmi lesquels il faut ranger *les sels* — aussi bien que les expectorants âcres exercent *une action locale irritante* sur la muqueuse du tractus respiratoire tout comme les cholagogues (à quelques exceptions près) sont des irritants du tractus intestinal. *La seule différence réside dans l'intensité de l'action*, et pareille différence ne peut constituer une base solide pour un classement pharmacothérapeutique. C'est en vertu de leur action locale que tous les expectorants, administrés à haute dose, provoquent des vomissements (les accès violents de toux donnent lieu d'ailleurs aux vomissements); de même les vomitifs, à condition qu'on les donne à dose très faible, peuvent également s'administrer dans le but de provoquer l'expectoration (II, p. 160). Il en résulte que l'*irritation exercée sur le centre de la respiration* et qui se produit pour chacune de ces substances, ne peut pas davantage servir à établir une classification. La *manière dont s'exerce cette irritation* est, il est vrai, très variable pour

chacun d'eux. Si l'irritation réflexe est commune à tous, il n'en est qu'un certain nombre qui exercent une irritation directe après résorption. Malgré cette différence dans le mode d'action, on ne saurait guère se baser sur elle pour établir une classification; car alors des expectorants tels que le chlorure de sodium et le chlorure d'ammonium, qui en vertu de leur action saline méritent d'être intimement rapprochés, devraient être séparés, parce que l'irritation du centre respiratoire est bien réellement un effet résorptif des composés ammoniacaux, mais nullement des sels de sodium. Les considérations que je viens de vous exposer m'engagent, Messieurs, à choisir la nature chimique des expectorants pour servir de base à leur classification; nous distinguerons donc les *expectorants inorganiques et organiques.*

Dans le groupe des *expectorants inorganiques*, nous devons ranger: 1°. les *sels alcalins* et 2°. les *sels métalliques* que l'on utilise dans ce but. Parmi les *expectorants organiques*, nous avons: les *simples à vertus expectorantes*, dont les principes actifs appartiennent aux groupes des *alcaloïdes*, des *saponines* ou des *acides résineux*, ou bien ces principes actifs eux-mêmes.

Avant d'aborder l'étude des divers expectorants en particulier, je dois encore attirer votre attention sur quelques points. Je veux avant tout vous signaler la grande importance des *protectifs gommeux*, *amylacés* et *sucrés*, dans le traitement du *catarrhe de la muqueuse des voies respiratoires*; j'ajouterai qu'une certaine *action expectorante* ne saurait leur être refusée. Je pense que, dans l'espèce, certaines *propriétés osmotiques du sucre* et un certain *pouvoir d'imbibition de la fécule et du sucre*, interviennent dans cette action locale, sans que nous en connaissions jusqu'ici exactement la nature. C'est sous cette influence que la sécrétion de mucus est activée et que les mucosités séjournant dans les voies respiratoires sont rendues plus fluides, comme j'en ai déjà fait la remarque en vous parlant du sucre (II, 376). Si vous m'objectez qu'il est difficile d'admettre que des substances introduites dans la bouche et passant de là dans le pharynx et l'oesophage puissent exercer une influence sur la muqueuse des voies respiratoires, je vous rappellerai le *processus d'imbibition*, *la contiguité et la continuité de toutes ces muqueuses*, de sorte qu'il ne vous sera nullement nécessaire d'invoquer l'action générale des substances que je viens de citer (auxquelles on peut ajouter la Racine de réglisse, le Chiendent et la Racine d'helenium), pour expliquer leur action adoucissante et expectorante.

En deuxième lieu, je désire attirer votre attention sur l'effet *phlegmagogue* énergique de l'excitation *thermique* de la muqueuse du larynx, de la trachée, etc., effet connu depuis longtemps de

tous les praticiens, mais qui n'a été démontré par des expériences précises que dans ces dernières années par KOKIN. *L'inhalation de vapeur d'eau chaude* dans les affections de la muqueuse des voies respiratoires n'est donc pas seulement un moyen thérapeutique justifié par l'empirisme, mais un moyen vraiment rationnel; l'eau chaude en inhalation peut être appelée, sans hésitation, un *agent phlegmagogue énergique mais inoffensif, un expectorant véritablement actif et dépourvu de toute nocivité.* Cette *méthode thérapeutique des inhalations*, connue déjà depuis HIPPOCRATE et que nous mettons en pratique par l'emploi de la simple petite chaudière à vapeur ou bien encore plus simplement en saturant pour ainsi dire de vapeur d'eau la chambre du malade par l'ébullition d'eau contenue dans un récipient ouvert, est le précurseur naturel de la méthode appliquée pour la première fois en ce siècle par SALÈS-GIRONS et introduite plus tard dans la pratique principalement par WALDENBURG et SIEGLE (I, p. 92), qui consiste dans l'inhalation de liquides pulvérisés. Déjà dans l'inhalation de vapeur d'eau chaude, de fines gouttelettes d'eau distillée douées d'une action locale favorisant la sécrétion (SCHÜTZ) viennent en contact avec certaines parties de la muqueuse buccale et pharyngienne. Mais quand on fait usage d'appareils pulvérisateurs, la muqueuse tout entière est irriguée par une pluie excessivement fine du liquide pulvérisé. Ces gouttelettes extrêmement fines ne peuvent évidemment pénétrer dans la trachée et dans les bronches que grâce à une inspiration très profonde et à l'ouverture permanente de la fente glottique; mais, par suite de la contiguité et de la continuité des muqueuses, cela n'a guère d'importance au point de vue pratique, même quand le liquide pulvérisé ne pénètre pas plus loin que la muqueuse des cordes vocales. Le point essentiel, c'est que ce léger dépôt de vapeur d'eau mouille la muqueuse tout entière, qu'il fluidifie les sécrétions épaisses et qu'ainsi les fines gouttelettes entraînées de la solution destinée à favoriser l'expectoration ou à un autre but soient déposées directement sur la muqueuse; de cette manière le médicament exercera non seulement une action locale, mais il se trouvera aussi dans les meilleures conditions pour être résorbé. D'ailleurs on ne saurait trouver un meilleur *mode d'administration pour les expectorants facilement solubles ou volatils, que l'inhalation* de leur solution réduite à l'état de fines gouttelettes par la vapeur d'eau chaude. Bien que ce ne soit pas ici le lieu de vous entretenir de l'atmiatrie, je ne puis cependant passer sous silence l'effet expectorant de *l'inhalation de vapeurs autres* que la vapeur d'eau et celle de certains gaz. Je dois notamment vous signaler que OERTEL range parmi les expectorants excitants (DUCKWORTH) les vapeurs produites par la *combustion du papier nitré*

(les vapeurs contiennent d'après EULENBURG surtout CO_2 et NH_3; et CO_2, CO et N d'après SMEE). L'inhalation *d'azote* et de traces *d'hydrogène sulfuré* (II, p. 196, 199) semble agir dans le même sens.

J'aborde maintenant l'étude des divers expectorants en particulier. Vous rencontrerez ici nombre de vieilles connaissances dont nous nous sommes déjà occupé antérieurement. C'est le cas notamment pour:

a. I. Les *sels alcalins expectorants*, parmi lesquels je range le BICARBONATE DE SOUDE, le CHLORURE DE SODIUM et le CHLORHYDRATE D'AMMONIAQUE. Je ne m'arrêterai pas longtemps aux deux premiers. Je vous ferai seulement remarquer comment la réaction alcaline et la dissolution de la mucine qu'elle provoque ou tout au moins accompagne, l'action saline irritante (II, p. 121, 3⁰) expliquent parfaitement l'effet local phlegmagogue et légèrement expectorant du bicarbonate de soude. En effet ROSSBACH, ne put constater la moindre modification de la sécrétion de mucus au niveau de la muqueuse trachéale, lorsqu'il injecta une solution de bicarbonate de soude dans le sang de l'animal soumis à l'expérience. Ceci s'applique en tout point „mutatis mutandis" au chlorure de sodium, aiusi qu'aux eaux alcalines, muriatiques et alcalino-muriatiques, que l'on prescrit à titre d'expectorants phlegmagogues à l'intérieur et sous forme d'inhations: *Vals*, *Neuenahr*, *Preblau*, *Soden*, *Reichenhall*, *Salies-de-Béarn*.

Il s'agit ici avant tout d'une *action purement locale*, identique à celle que SCHÜTZ constata au niveau de la muqueuse et de la peau de la grenouille, le plus souvent même en dehors de toute action réflexe, par le simple contact de cellules des glandes muqueuses superficielles de la peau avec des solutions salines à réaction alcaline et douée de propriétés diosmotiques.

Le CHLORHYDRATE D'AMMONIAQUE, cet expectorant résolutif connu de longue date, possède le caractère des sels vrais au point de vue de la diffusion, de l'imbibition et de l'irritation; la solution doit être rangée de par son élément alcalin (cat-ion) parmi les solutions salines diffusibles et très facilement dissociables (III, p. 260). Outre son action locale, le chlorhydrate d'ammoniaque, de même que tous les composés ammoniacaux, possède une *action générale bien manifeste*. Lorsque les composés ammoniacaux circulent dans le sang, ils exercent une *action toxique convulsivante sur les centres nerveux*. Ce sont surtout les centres situés dans la moelle allongée, et en premier lieu le *centre respiratoire*, qui sont sensibles à son action. BOEHM, LANGE, HUSEMANN, SELIGE ont décrit les premiers l'irritation énergique exercée sur le centre respiratoire. Celle-ci peut se manifester, lorsque la dose est assez forte, par un arrêt en inspiration ne durant qu'un instant et suivi d'une exagération colossale du nombre des

mouvements respiratoires. Le *chlorhydrate d'ammoniaque peut donc être considéré à bon droit comme un de nos meilleurs agents expectorants*, bien que son pouvoir antiseptique, auquel d'aucuns attachent assez d'importance, ne vaille pas grand chose (GOTTBRECHT). En traitant des neurotiques excitants spinaux, j'aurai à revenir sur les composés ammoniacaux; mais déjà maintenant, si vous vous rappelez ce que la physiologie vous a appris au sujet de la production de l'urée aux dépens de l'ammoniaque dans l'organisme, vous comprendrez aisément que le chlorhydrate d'ammoniaque et les sels ammoniacaux en général ont été recommandés non seulement dans les *affections catarrhales des voies aériennes*, dans la *dyspnée* et *l'asthme*, mais encore dans les *affections nerveuses* et les *maladies de la nutrition*, les *affections du foie*, les *catarrhes intestinaux*, et même dans la *dysenterie*.

Le chlorhydrate d'ammoniaque est *administré* comme expectorant, à *l'intérieur* sous forme de mixture (chlorure d'ammonium 5 gr., extrait de réglisse 5 gr., eau commune 250 gr., suivant la formule du formulaire d'Amsterdam, une cuillerée à soupe 6 à 8 fois par jour). Mais comme le salmiac a un goût salé désagréable, on le prescrit souvent sous forme de pilules (chlorhydrate d'ammoniaque 5 gr., extrait de réglisse 3 gr., poudre de racine de réglisse 2 gr., glycérine q. s. pour 50 pilules: 4 pilules 5 à 6 fois par jour; cette formule aussi est inscrite dans le formulaire d'Amsterdam). Notre Pharmacopée mentionne en outre les PASTILLES DE CHLORHYDRATE D'AMMONIAQUE, forme agréable d'administration: chaque pastille contient 25 mgr. de chlorhydrate d'ammoniaque, mélangé avec du poudre de racine de réglisse, avec de la réglisse et du sucre.

A *l'extérieur* la solution à 2 ou 3°/₀ s'emploie fréquemment comme gargarisme, pour le lavage du nez, etc. Dans les affections catarrhales des voies respiratoires, *l'inhalation de vapeur d'eau contenant en solution 1 à 2°/₀ de chlorhydrate d'ammoniaque* constitue une méthode thérapeutique des plus utiles. On a préconisé également *l'inhalation de vapeurs de chlorhydrate d'ammoniaque*. On produit ces vapeurs en chauffant le salmiac à l'état sec (dans ces conditions il se décompose en acide chlorhydrique et en ammoniaque, mais ces deux substances se combinent de nouveau rapidement) ou bien en faisant passer de l'air à travers deux flacons de WOULF contenant l'un de l'acide chlorhydrique dilué, l'autre de l'ammoniaque en solution diluée (BUFFALINI, TARDUCCI). Les effets favorables observés à la suite de ces inhalations doivent-ils être rapportés à l'inffuence chimiotaxique de la vapeur sur les microorganismes, comme le prétend TARDUCCI? c'est une question que je m'abstiendrai de discuter.

b) Dans le groupe des *sels métalliques expectorants* nous rencon-

trons tout d'abord le sel métallique qui passe pour l'émétique par excellence: le TARTRATE ANTIMONIO-POTASSIQUE, le composé d'antimoine dont nous avons longuement parlé à propos des émétiques (II, p. 160—168) et sur les propriétés expectorantes duquel j'ai glissé plutôt que d'y insister. C'est qu'à mon avis, comme expectorant, le tartre émétique peut sans aucun inconvénient être remplacé par (l'ipéca et) le soufre doré d'antimoine, dont je vais vous entretenir maintenant.

I. SULFURE D'ANTIMOINE, SOUFRE DORÉ D'ANTIMOINE. La „panacea antimonialis" de GLAUBER $Sb_2 S_5$, le pentasulfure d'antimoine, est une des substances les moins solubles; quand on l'administre à haute dose, il produit la diarrhée plutôt que le vomissement. Il n'est donc pas douteux qu'il peut se transformer sous l'influence des sucs digestifs ne fût ce qu'en quantités minimes en un composé soluble d'antimoine, dont l'action tant locale que générale ressemble en tous points à celle du tartre émétique. Mais on ne sait pas jusqu'ici si cette transformation s'accomplit dans l'estomac, avec production de chlorhydrate d'ammoniaque soluble ou de sel double de chlorure d'ammonium et de H_2S (BELLINI), ou bien si cette vieille préparation pharmaceutique ne se dissout pas plutot dans un milieu alcalin, donc principalement dans l'intestin (LEWIN). En me basant sur l'expérience de COENEN sur l'action antifermentative du calomel sur la salive, je suis disposé à admettre que déjà dans la cavité buccale, où la poudre extrêmement fine séjourne un temps relativement assez long, ainsi qu'au niveau de la muqueuse pharyngienne, il se forme des traces d'une combinaison soluble d'antimoine, traces toutefois suffisantes pour expliquer l'action phlegmagogue locale indiscutable en même temps que l'action expectorante générale, relativement peu importante, du remède.

A cause de sa plus grande solubilité, le trisulfure d'antimoine, le *kermès minéral* (Kir-mes, signifie en Arabe-Persan : rouge, carmin), le *sulfure d'antimoine rouge*, est préféré par les Pharmacopées française et italienne au soufre doré d'antimoine de notre pharmacopée; un grand nombre de pharmacopées admettent dans leur cadre les deux combinaisons sulfurées d'antimoine. La solubilité plus grande du kermès minéral se manifeste par l'apparition plus précoce des vomissements et de la diarrhée, elle détermina même exceptionnellement des phénomènes d'inflammation locale au niveau de la langue et du pharynx (LEWIN); je ne la considère guère comme un médicament recommandable, car on peut prescrire avec plus de certitude et moins de danger un sel soluble d'antimoine (tartre émétique) à dose très minime.

Le seul *mode d'administration du soufre doré* de notre Pharma-

copée, est la forme pulvérulente. La dose est de 25 à 100 mgr. par prise et 250—500 mgr. par jour. En général il est inutile de prescrire de hautes doses; aussi les recettes de notre formulaire d'Amsterdam suffisent amplement aux besoins de la pratique (sulfure d'antimoine 150 mgr., sucre blanc 6 gr., div. en XV poudres, comme poudres faibles; sulfure d'antimoine 300 mgr., extrait de jusquiame 300 mgr., sucre blanc 6 gr. div. en XV poudres, comme poudres fortes; 6 à 8 poudres par jour).

II. Les deux autres sels expectorants; le SULFATE DE CUIVRE et le SULFATE DE ZINC ne sont que rarement ou même jamais prescrits comme expectorants. On pourrait cependant invoquer plus d'un motif pour admettre que ces médicaments à action purement locale, employés à petite dose, jouissent de propriétés expectorantes et surtout phlegmagogues.

III. De même le BICHROMATE DE POTASSIUM — vous voyez que nous revenons aux matières colorantes — a été recommandé comme expectorant par HUNT (1—3 mgr. par dose, 5—15 mgr. par jour). Mais, à ce propos, je répète ce que je vous ai déjà dit, qu'avec le chrome et avec les chromates on ne peut être assez prudent (II, p. 349—350); j'ajouterai que l'effet expectorant de ce sel n'est rien moins que démontré d'une manière définitive.

Expectorants organiques. Si nous classons les expectorants organiques d'après leur nature chimique, nous avons en première ligne les alcaloïdes. *a*) *Alcaloïdes.* Nous rencontrons ici tout d'abord une ancienne connaissance, l'*apomorphine*, employée surtout sous forme de CHLORHYDRATE D'APOMORPHINE, dont ROSSBACH a constaté l'action phlegmagogue expérimentalement, laquelle est toutefois comme telle bien inférieure à celle de la pilocarpine et de l'émétine. Vous avez sans doute encore présente à l'esprit l'action locale de cette substance (rappelez-vous son emploi externe en oculistique, II, p. 187) ainsi que son action générale (II, p. 184—185). Le dosage et le mode d'administration de l'apomorphine ont été alors exposés en détail et je vous ai en outre fait observer que l'*apomorphine*, de même que l'*apocodéine*, doit être rangée parmi les expectorants les plus susceptibles d'applications thérapeutiques.

L'ÉMÉTINE (ou méthylcéphaéline) est, vous le savez, un alcaloïde doué de propriétés irritantes locales très intenses. Son action phlegmagogue dépend en partie de cette action locale, de même que son action expectorante; mais la résorption de l'alcaloïde a aussi incontestablement pour effet une excitation intense du centre respiratoire. La plante-mère des alcaloïdes céphaéliniques, qui seule trouve des applications thérapeutiques, la RACINE D'IPÉCA, vous est déjà connue depuis longtemps (II, p. 152—160). J'ai simplement à vous rappeler ici que dans le cas où vous pres-

crivez la poudre de racine d'ipéca ou d'autres préparations d'ipéca (teinture, vin, pastilles, sirop) comme expectorants, vous administrez un remède qui peut provoquer la constipation par suite de l'amidon et du tannin contenus dans la poudre d'ipéca. Toutes choses égales, je prescris de préférence le soufre doré d'antimoine aux malades ayant des tendances à la constipation. Cet effet constipant de l'ipéca se trouve encore renforcé par l'adjonction de l'opium dans la POUDRE DE DOWER ou POUDRE D'OPIUM COMPOSÉE (pulvis opii compositus), dont la composition est la suivante: poudre de racine d'ipéca 1 p., opium pulvérisé 1 p., sulfate de potassium 9 p.; seulement l'addition de cette dernière substance annihile en partie l'effet constipant. La poudre de Dower ne doit certainement pas être rangée parmi les expectorants vrais; elle est en effet constituée par la combinaison de deux espèces d'alcaloïdes exerçant sur le centre respiratoire des effets opposés et appartenant respectivement au groupe de la céphaéline et à celui de la morphine. Les alcaloïdes de ce dernier groupe diminuent l'excitabilité réflexe et le fonctionnement du centre respiratoire, comme nous le verrons plus tard. Malgré cela cette préparation galénique, inventée par l'aventurier THOMAS DOWER, un corsaire anglais doublé d'un médecin, ne peut manquer dans le groupe des médicaments expectorants. En cas de crises de toux violentes, de toux spasmodique, de toux convulsive, elle est en état de calmer la surexcitabilité du centre respiratoire et de favoriser ainsi l'expectoration. La *poudre d'opium composée se prescrit à la dose* de 150 à 400 mgr. par prise et de $^3/_4$—2 gr. par jour; toutefois ces doses sont fortes et pour les cas ordinaires il suffit en général d'administrer 6 à 8 fois par jour une dose de 100 mgr., comme en témoigne la grande vogue des poudres de Dower inscrites dans notre formulaire d'Amsterdam (Poudre d'opium composée 1 gr. 500 mgr., sucre de lait 6 gr. m. div. en XV poudres).

b. Saponines. Les saponines sont des types d'agents irritants locaux à action intensive, âcres au goût, irritant le fond de la gorge, excitant la toux et provoquant une exagération de la sécrétion muqueuse. C'est uniquement à leur action locale qu'elles doivent leurs propriétés expectorantes. Vous vous rappelez, en effet, par ce que je vous ai dit en parlant de la salsepareille, que leur résorption donne lieu à l'hémoglobinémie et la dépression du système nerveux central (III, p. 204), propriétés qui ne sont pas susceptibles d'applications thérapeutiques. Mais, si les saponines elles-mêmes ne sont pas plus utilisées en thérapeutique que l'émétine par ex., les simples qui les contiennent: le Polygala, le Quillaya et la Monesia méritent d'attirer notre attention comme agents expectorants.

I. Racine de polygala. La racine de Polygala senega (Polygalées) contient quatre espèces de saponine: la *sénégine* de Kruskal $C_{17} H_{26} O_{10}$, la *sénégine* de Schulz $C_{18} H_{28} O_{10}$, l'acide polygalique de Funaro $C_{19} H_{30} O_{10}$, et une saponine dont la formule est $C_{22} H_{36} O_{10}$. Outre ces saponines, le polygala senega (recommandé à l'origine comme contre-poison du venin des serpents) contient une huile essentielle spéciale, peu connue, des traces d'un ester méthylique de l'acide salicylique (la racine a une odeur rappelant celle de l'essence de Gaultheria), ainsi que des traces d'acide valérianique et $7^0/_0$ de sucre de raisin. Mais les saponines occupent dans la composition du polygala un rôle tellement prépondérant, que cette substance est considérée à juste titre comme un des irritants les plus énergiques de la muqueuse digestive et qu'elle peut provoquer des vomissements et des diarrhées intenses. Son action phlegmagogue et expectorante est, pour autant que nous sachions, purement locale. Déjà depuis plus d'un siècle, le polygala senega est considéré comme un irritant des plus énergiques, pouvant en cas de bronchite et de pneumonie (Baume) faciliter la toux et exagérer les sécrétions muqueuses, bien que la preuve expérimentale de cette double propriété n'ait pas été jusqu'ici fournie d'une façon péremptoire. Le sénéga a en outre été employé à l'intérieur comme diaphorétique, comme diurétique et même comme emménagogue; pendant quelque temps même il a été recommandé comme remède externe en ophthalmiatrie (v. Ammon, Angelstern).

La racine de polygala *s'administre* le mieux sous forme de *décoction* (3—10: 100); en cas de *pneumonie adynamique*, *d'imminence d'oedème pulmonaire*, etc., on y ajoute fréquemment la *Liqueur ammoniacale anisée* (Spiritus ammoniae anisatus, solutio ammoniae spirituosa anisata). Ainsi, notre formulaire d'Amsterdam contient la formule suivante, qui rend de grands services dans la pratique: racine de polygala 10 gr., bouillir avec un litre d'eau et réduire par ébullition à 250 gr.; ajouter liq. ammon. anisée 5 gr., sucre blanc 15 gr.; 6 à 10 cuillerées à bouche par jour.

II. *Ecorce de Quillaya saponaria.* Kobert a essayé dans le temps de recommander le Quillaya saponaria, plante de la famille des Rosacées et vulgairement désignée sous le nom de bois de Panama, comme un succédané du sénéga, supérieur sous certains rapports à ce dernier. Le quillaya contient deux saponines: la quillaja-sapotoxine $C_{17} H_{26} O_{10}$ et l'acide quillajaïque (auquel Kobert assigne la formule $C_{19} H_{30} O_{10}$ et Merck la formule $C_{20} H_{32} O_{10}$). Kobert, Goldsmith et d'autres se sont évertués à montrer l'utilité thérapeutique de l'écorce de quillaja. Malgré tous leurs efforts, ce simple n'a pu qu'à grand peine conquérir une place

parmi les expectorants. Je lui rends tous les honneurs qui lui reviennent en notant qu'on le prescrit sous forme de décoction à 5:180, avec addition de l'un ou l'autre sirop (sirop de fenouil, ou d'écorce d'orange 20 gr.), à la dose de 6 à 8 cuillerées à bouche par jour.

III. Le troisième simple faisant partie du groupe des saponines est *l'écorce de Monésia*, dont j'ai déjà signalé antérieurement la teneur en tannin et l'action astringente (II, p. 336). Le principe irritant de l'écorce de monésia fut déjà assimilé à la saponine et à la sénégine par Derosne, Henry et Payen. Bien que la formule constitutive de la monésine soit encore inconnue, des recherches ultérieures ont totalement confirmé leur manière de voir. L'extrait de monésia a été recommandé, il y a déjà bien longtemps (et il vient de l'être encore récemment entre autres par Rosanow), à la dose de 2 à 4 gr. pour 180 gr. d'eau et 30 gr. de sirop, dans la pneumonie aiguë et chronique, la phtisie, la bronchite.

c. Le troisième groupe des expectorants organiques est constitué par les substances-mères d'*essences* et d'*acides résineux*, ou bien par ces agents chimiques eux-mêmes. Nous avons déjà suffisamment insisté sur l'action locale très irritante des huiles éthérées; ce qui nous importe surtout pour le moment, c'est de savoir que dans les expériences de Rossbach l'*essence de térébenthine, même à dose infinitésimale, provoque une sécrétion très intense de mucus* au niveau de la *muqueuse respiratoire.* Il faudrait donc certainement considérer l'essence de térébenthine, à cause de ses vertus phlegmagogues, comme un expectorant véritable et complet, si les doses qui favorisent la sécrétion du mucus exerçaient également une excitation, par voie réflexe, sur le centre respiratoire et si l'action résorptive de cet agent, laquelle se développe avec une extrême facilité, consistait en une excitation du centre de la respiration. Or, il ne semble pas qu'il en soit ainsi, et c'est pour cette raison que nous retrouverons bientôt l'essence de térébenthine dans le groupe des balsamiques anhydragogues. Mais pour d'autres huiles éthérées, les vertus phlegmagogues et expectorantes semblent aller de pair; l'une d'entre elles tout au moins: l'essence d'anis, nous est révélée, par l'expérience acquise au lit du malade, comme un expectorant des plus fidèles.

1. L'essence d'anis cependant n'est pas un mélange de terpènes et de camphres. L'élément principal qui entre dans sa constitution est un éther du phénol: l'*anéthol*, c.-à-d. l'éther méthylique du propénylphénol (II, p. 85). Son action locale irritante, manifestement carminative, son action sialagogue d'ordre réflexe, ses propriétés diurétiques et diaphorétiques ne sauraient

être mises en doute. L'anéthol se transforme dans l'organisme en acide anisique (formant ensuite une combinaison synthétique avec le glycocolle: l'acide anisurique); à doses un peu élevées, il provoque chez l'homme de la céphalalgie et une légère ivresse (Giacosa). Nous ne possédons pas de données expérimentales relativement à l'action irritante qu'il exerce sur le centre respiratoire et sur la sécrétion muqueuse; d'autre part les recherches instituées avec d'autres éthers du phénol, tels que le safrol, qui paralyse le centre respiratoire de la grenouille, ne nous permettent même pas de conclure par analogie au sujet de l'existence ou de l'absence d'un effet du même genre. Ce qui n'empêche pas qu'aujourd'hui comme autrefois les cliniciens considèrent l'essence d'anis comme un expectorant de premier ordre, et que notamment la LIQUEUR AMMONIACALE ANISÉE est un des remèdes les plus employés et les plus fidèles, et compte parmi les meilleurs expectorants excitants. La composition de la liqueur ammoniacale anisée est la suivante : 76 p. d'alcool concentré, 20 p. d'ammoniaque et 4 p. d'essence d'anis. C'est une vieille préparation galénique, combinaison extrêmement heureuse de trois agents thérapeutiques, qui tous trois favorisent la sécrétion muqueuse grâce à leur action irritante locale et peuvent exciter par voie réflexe le centre respiratoire; en outre l'ammoniaque, passant directement dans le sang sous l'une ou l'autre forme, peut encore exercer une action directe sur le centre de la respiration. En administrant ce remède, on ne doit jamais perdre de vue son action locale irritante extrêmement énergique: si on en prolonge l'emploi ou bien si on le donne à haute dose (la dose ordinaire est de 250 mgr. à 1 gr. par prise, jusque 5 gr. par jour), il provoque facilement une inflammation plus ou moins vive de la muqueuse du tractus intestinal. Aussi est-il bon d'administrer la liqueur ammoniacale anisée en suspension dans un liquide mucilagineux ou bien de la diluer convenablement.

Les *fruits de phellandre* (Fructus Phellandri, du Phellandrium aquaticum, fenouil d'eau, fam. des Ombellifères) ne sont plus officinaux. Leur élément constituant principal, l'essence de phellandre, est composé en grande partie de phellandrène, véritable terpène, isomère avec le pinène et se rencontrant dans un grand nombre d'huiles essentielles. Autrefois on considérait le fenouil d'eau, remède populaire fort estimé, comme un agent expectorant de premier ordre, je dirai même presque comme un spécifique en cas de phtisie, d'asthme, de bronchite (Lange); il jouissait aussi d'une grande estime pour le pansement des plaies. De nos jours, il est complètement tombé en désuétude.

3. A côté des huiles essentielles, viennent se ranger les acides résineux et les résines. C'est à ce groupe qu'appartient l'ACIDE BENZOÏQUE

(fleurs de benjoin), l'acide retiré de la résine de benjoin, laquelle est fournie par le Styrax benzoin (famille des Styracées) que l'on trouve en abondance dans l'île de Sumatra (Palembang, Benkoelen). Le benjoin, dont l'élément constituant le plus important est l'acide benzoïque, était autrefois une des épices les plus précieuses, tenue en haute estime; aujourd'hui, bien que l'acide benzoïque puisse s'obtenir par diverses autres voies, notre Pharmacopée exige qu'on se serve, pour l'usage thérapeutique, exclusivement de l'acide benzoïque obtenu par la distillation sèche du benjoin. L'acide benzoïque ainsi préparé n'est pas chimiquement pur, devient jaunâtre à la longue et répand une odeur excessivement agréable due à divers esters: les esters méthylique et éthylique de l'acide benzoïque, à la vanilline, au gaïacol etc. Dans l'action thérapeutique de cet acide benzoïque insoluble, qui est doué de propriétés excitantes et expectorantes très énergiques, l'acide benzoïque lui-même, l'acide phénolcarbonique, n'intervient, à mon sens, que pour une part très minime. Il est, en effet, presque certain que la quantité d'acide benzoïque qui se dissout est excessivement minime et que l'action résorptive des benzoates ne peut en aucune façon expliquer les vertus expectorantes de l'acide benzoïque. Par contre, elles paraissent dues en partie à l'irritation mécanique causée par les fins cristaux en forme d'aiguille, en partie à l'excitation chimique exercée par les substances aromatiques, notamment les *esters*. On peut donc dire que l'action de l'acide benzoïque est avant tout de nature réflexe. L'acide benzoïque s'administre à l'intérieur, naturellement à l'état pulvérulent, comme expectorant à la dose de 100 à 400 milligr. par prise et de 1 à 5 gr. par jour (les poudres à l'acide benzoïque du formulaire d'Amsterdam ont la composition suivante: ac. benzoïque 1 gr., poudre de gomme 4, mêlez et div. en 10 poudres, 6 à 8 poudres par jour.

S'il est vrai que la *cochenille*, comme vient encore de le prétendre Naegeli-Ackerblom d'accord d'ailleurs avec d'anciennes traditions, constitue un excellent expectorant dans les cas de *toux spasmodique* et *d'asthme*, il est probable que le principe actif de ce diptère est un acide résineux. Fait intéressant à signaler, un grand nombre de substances de coloration rouge sont douées de propriétés expectorantes.

Les médicaments *errhins* (ἐν ῥίνι, dans le nez) ou sternutatoires, ptarmiques, qui provoquent l'exagération des sécrétions nasales, sont peu usités de nos jours, de même que les substances sialagogues. Le tabac à priser (Folia nicotianae) et l'hellébore blanc sont des véritables plantes sternutatoires connues de vieille date; parmi les sternutatoires dont l'usage est récent, je vous signalerai l'olfactoire anticatarrhal (I, p. 327).

De même la thérapeutique moderne n'attache guère d'importance aux *sialagogues.* Si toutefois vous voulez recourir à leur emploi, vous trouverez dans divers amers et carminatifs des sialagogues agissant par voie réflexe, et dans les sels mercuriels, les combinaisons d'iodure de potassium, la pilocarpine, la nicotine (tabac à chiquer) des sialagogues à action directe. Mais, comme je vous le disais, l'évacuation de liquide par la muqueuse nasale et par les glandes salivaires, ne répond guère, de nos jours, à une indication thérapeutique quelconque.

Il n'est pas rare, au contraire, que le médecin soit consulté par des nourrices, dont les seins ne fournissent pas un lait assez abondant et qui lui demandent de leur indiquer un *galactagogue*, c.-à-d. un remède qui augmente la sécrétion lactée. C'est là une tâche difficile pour le pharmacothérapeute. La pilocarpine, la muscarine, etc. ne peuvent être utilisées à cause de leurs effets concomitants; le chlorate de potasse (I, 306) et d'autres sels, ainsi que les combinaisons mercurielles, ont l'inconvénient de passer dans le lait. Les garde-couches et les nourrices considèrent encore toujours la bière et le lait, qui favorisent en même temps la diurèse, comme les meilleurs galactagogues. La pharmacopée nous fournit aussi, d'après la doctoresse GRIENIÉWITCH, quelques bons galactagogues, notamment le *Galega officinalis* (papillonnacée), ancien remède remis en honneur depuis une dizaine d'années et dont l'extrait paraît surtout recommandable, *l'Urtica urens* (qui s'emploie également sous forme d'extrait), les *fruits du cumin*, *d'anis*, *de fenouil* (sous forme de poudre à la dose de 1 à 5 gr. par jour), enfin, d'après ARATA, l'extrait des fruits de *Morrhenia brachystepana* (asclépiadée). L'expérience me fait totalement défaut pour me prononcer au sujet de la valeur de ces médicaments comme galactogogues empiriques, et je me garderai bien de tenter une explication rationnelle de leurs effets; peut-être ces simples contiennent-ils des substances passant facilement dans le produit de sécrétion des glandes mammaires. J'ajouterai pour terminer que la thérapeutique ne sait que faire des galactagogues favorisant uniquement l'élimination d'eau par la glande mammaire, car pour aucune autre sécrétion il importe autant que la teneur du liquide sécrété en substances caractéristiques ne soit pas modifiée.

SEPTANTE-DEUXIÈME CONFÉRENCE.

Anhydragogues (adénoplégiques et balsamiques).

D. b. Emploi des anhydragogues dans la thérapeutique causale et symptomatique. Anhydragogues usuels: antidiaphorétiques ou antiblennorrhagiques. Importance des astringents à action locale comme anhydragogues antiblennorrhagiques.

D. b. 1. I. Anhydragogues antidiaphorétiques. *A.* Adénoplégiques, groupe de la tropéine: médication par l'atropine contre les sueurs nocturnes des phtisiques. *B.* Antidiaphorétiques acides. 1. *Acide agaricinique*, adénoplégique destiné à combattre la sécrétion sudorale, 2. *Acide tartrique.* 3. *Acide camphorique*, adénoplégique douteux.

Sels métalliques: acétate de plomb, oxyde de zinc, tellurate de potassium, acétate de thallium comme antidiaphorétiques.

II. D. b. 2. Anhydragogues antiblennorrhagiques. Balsamiques. Constitution chimique des baumes et des huiles éthérées. Diversité des usages thérapeutiques des huiles éthérées. Interprétation de leur action antiblennorrhagique par leurs propriétés antiseptiques, irritantes, lymphagogues. *A.* Simples antiblennorrhagiques balsamiques. 1. *Feuille de sauge* en même temps antidiaphorétique et antigalactogogue. 2. *Ecorce de Coto*, éléments constituants: cotoïne, paracotoïne, qui sont probablement des dérivés de l'eugénol; excellent antidiarrhéique. 3. *Cubèbe*, composition, emploi dans la blennorrhagie urétrale. 4. *Feuille de Matico.* Kawa-Kawa. Piper methysticum.

B. Balsamiques vrais. 1. *Essence de térébenthine.* Composition, action locale et générale, multiplicité de ses propriétés. Action hémostatique locale et éloignée. *Emploi thérapeutique:* à l'intérieur contre les blennorrhées chroniques de l'appareil urogénital et de l'appareil respiratoire, l'angine diphtérique, la fièvre typhoïde, les diarrhées, la malaria, comme hémostatique dans les hémorragies de l'appareil respiratoire et uropoiétique, à l'extérieur comme hémostatique, comme irritant cutané, en inhalation, en vapeur, en injection hypodermique. Mode d'administration. Dosage. Remèdes se rapprochant de la térébenthine ou dérivant de cette essence: *térébenthine de Chios*, *hydrate de terpène*, *Terpinéol. Térébène.* 2. *Essence de Santal.* Composition. Emploi thérapeutique. 3. *Baume de Copahu.* Composition. Erythème consécutif à l'emploi du copahu. Emploi thérapeutique. 4. *Baume de Gurjun;* 5. *Baume du Pérou;* 6. *Baume de Tolu;* 7. *Styrax liquide.*

Messieurs. Par l'emploi judicieux de médicaments sécrétoires, le médecin peut satisfaire, quand les circonstances sont favorables, à l'indication thérapeutique la plus importante: à l'indication cau-

sale. Grâce à l'évacuation, qu'ils provoquent, il peut débarrasser l'organisme et le milieu intérieur des poisons qui se sont introduits ou se sont formés dans ce milieu et peut ainsi faire disparaître les causes des maladies. L'emploi des *anhydragogues*, des *adénoplégiques* et des *antihydrotiques* (D. b.), que nous allons étudier maintenant, ne peut par contre, même dans les cas les plus favorables, que manifester le désir de combattre un symptôme déterminé par l'emploi d'un remède quelconque, tout comme on met un bouchon sur une bouteille (HENLE). En effet la restriction des sécrétions, la paralysie des glandes sécrétoires, ne peut certes jamais produire un effet favorable sur l'organisme. Naturellement je fais ici abstraction de l'intoxication provoquée par des médicaments sécrétoires; il va de soi qu'elle doit être combattue par l'administration de leurs antagonistes du moment qu'il s'agit d'une déshydratation du sang et des tissus. Je n'ai en vue ici que l'indication thérapeutique contre l'*exagération pathologique d'une sécrétion.* Cette exagération n'est le plus souvent qu'*un symptôme de la maladie.* Les sueurs profuses du rhumatisant, du pyohémique, du phtisique peuvent certes être modérées, jusqu'à un certain point, par l'administration des anhydragogues; mais nous combattons ainsi simplement un symptôme de la maladie, symptôme qui peut être pénible pour le malade, mais qui d'autre part a incontestablement son utilité, n'étant que la manifestation d'une action compensatrice grâce à laquelle la composition du sang se maintient ou redevient normale. Le médecin à qui viendrait l'idée de diminuer la polyurie du diabétique par l'administration de remèdes restreignant la sécrétion urinaire, de combattre la sécrétion intestinale exagérée du cholérique, laquelle est d'essence paralytique, par l'administration de remèdes paralysant les glandes intestinales, ce médecin agirait comme l'horloger qui pour réparer une montre qui avance, se contenterait de déplacer les aiguilles. Vous pouvez juger par là que les indications des anhydragogues sont d'une manière générale assez clairsemées et, même en supposant que pour chaque sécrétion nous disposions d'un agent adénoplégique, l'emploi de ce remède serait le plus souvent pire que le mal.

Aussi, parmi les diverses sécrétions, il n'en est guère que deux que l'on essaie de combattre, dans certains cas déterminés, par l'administration d'agents anhydragogues ou adénoplégiques. C'est d'abord la *sécrétion sudorale*, dont l'exagération est extrêmement pénible pour le malade et est considérée le plus souvent comme un signe de faiblesse, et en second lieu la *sécrétion du mucus*, dont l'exagération pathologique est l'expression d'une inflammation plus ou moins prolongée de la muqueuse au niveau de laquelle elle s'observe. D'ailleurs, par *l'administration de ces remèdes restreignant*

la sécrétion muqueuse, le médecin a moins pour but de diminuer la sécrétion de mucus que de *combattre l'inflammation chronique de la muqueuse qui tient sous sa dépendance l'augmentation de la sécrétion.*

Il était utile et nécessaire d'examiner de plus près la signification thérapeutique des anhydragogues, afin de faire ressortir que le thérapeute ne retire guère de profit des antagonistes physiologiques et thérapeutiques des sécrétoires, et afin de vous faire comprendre que les agents chimiques paralysant les glandes et tarissant les sécrétions ne trouvent leur application, que lorsqu'il s'agit de combattre des sueurs profuses.

Après tout ce que je viens de vous dire, vous comprenez pourquoi j'ai divisé les anhydragogues, d'après leur action thérapeutique, en *anhydragogues antidiaphorétiques* et en *anhydragogues antiblennorrhagiques.* Les anhydragogues antidiaphorétiques vrais sont, au point de vue de leur action physiologique, de véritables *adénoplégiques*; chimiquement ils appartiennent tous au groupe des alcaloïdes, notamment au *groupe des tropéines.* Mais outre ces agents médicamenteux, on compte parmi les antidiaphorétiques un certain nombre d'acides bibasiques, qui n'appartiennent en aucune façon au groupe des adénoplégiques à action générale. De là la subdivision toute naturelle des anhydragogues antidiaphorétiques en *antidiaphorétiques adénoplégiques* et en *antidiaphorétiques acides.* Quant aux *anhydragogues antiblennorrhagiques*, ils appartiennent tous, au point de vue de leur composition chimique, au groupe des *balsamiques*, en d'autres termes, leurs principes actifs sont constitués par des huiles éthérées. Il est évident que les adénoplégiques vrais peuvent également rendre service comme antiphlegmagogues et antiblennorrhagiques; pour certains auteurs, il en serait de même des antidiaphorétiques acides. A priori il ne serait nullement impossible que les antiblennorrhagiques balsamiques puissent à leur tour jouir de propriétés antidiaphorétiques.

Tous les médicaments que je viens d'énumérer *développent leurs effets après résorption.* Mais je n'ai pas besoin de vous rappeler qu'une diminution des sécrétions muqueuses, une action favorable sur l'inflammation chronique des muqueuses, une action antiblennorrhagique et antiphlegmagogue vraie peut également s'obtenir par l'emploi de remèdes *à action locale*; pareil effet s'obtient notamment par l'emploi des substances qui précipitent la mucine et l'albumine à la surface des muqueuses enflammées, en d'autres termes par *les agents astringents.* En vous parlant des astringents d'une manière générale et de chacun d'eux en particulier (II, Conférences 43 à 45), je n'ai pas failli de faire remarquer

que l'on y recourt dans les blennorrhagies de toute nature et qu'ils constituent les anhydragogues locaux. Si nous passons maintenant à l'étude des anhydragogues agissant après résorption, et en première ligne à celle des anhydragogues antidiaphorétiques, notre attention est tout d'abord réclamée par les adénoplégiques à action générale.

D. b. 1. *A*. Les adénoplégiques à action générale sont *tous des anhydragogues véritables* (et appartiennent tous au groupe de la tropéine). Je n'ai pas besoin d'insister sur leur constitution chimique. Il vous sont connus comme esters de la tropine (I, p. 56, 59); le tropate de tropine: l'*atropine*, l'oxytoluylate de tropine: l'*homatropine*, l'*hyoscyamine*, l'*hyoscine*, la *scopolamine*, la *belladonine*, la *duboisine*, exercent tous sans distinction une *action restrictive sur les diverses sécrétions*, principalement sur celles qui sont sous la dépendance des nerfs; la physiologie vous a appris, en effet, que *tous les nerfs sécrétoires sont paralysés par les alcaloïdes du groupe de l'atropine.* Toutefois quand l'emploi d'un *antidiaphorétique* semble indiqué, on s'adresse de préférence à l'ATROPINE (Atropos Belladona, solanée). C'est presque exclusivement *pour combattre les sueurs des phtisiques* que l'on y recourt, soit en application externe sous forme d'une injection sous-cutanée de $^1/_4$ à $^1/_2$ milligramme, soit à l'intérieur à la dose de un milligramme administrée avant le coucher. *Je suis loin d'être partisan de cette thérapeutique.* Elle est basée sur cette hypothèse, que les sueurs profuses des phtisiques sont dues à l'excitation des nerfs sécrétoires de la peau; la démonstration de cette hypothèse n'a pas été fournie jusqu'ici. En second lieu, elle est fondée sur l'opinion que les avantages procurés au phtisique par la restriction des sueurs l'emportent sur les inconvénients inséparables de l'administration de l'atropine. Mais si l'on songe que la dose nécessaire pour combattre les sueurs profuses paralyse en même temps les autres appareils glandulaires, provoque la sécheresse de la bouche et peut déterminer l'accélération des battements cardiaques, la production d'hallucinations, voire même la mort (LEWIN), où sont alors les avantages de cette médication? Il est possible qu'à d'autres points de vue l'atropine puisse, dans certains cas de phtisie avec sueurs profuses, rendre des services (AUFRECHT), mais, à mon avis (et je reviendrai sur ce point à propos de la strychnine), ce n'est pas d'un bon conseil thérapeutique que de vouloir combattre les sueurs profuses des phtisiques par l'administration d'un adénoplégique à action générale.

En seconde ligne, comme *anhydragogues antidiaphorétiques*, nous avons *B. quelques sels organiques bibasiques*; ce sont les *antidiaphorétiques acides* qui, sans être doués de propriétés adénoplégiques

générales, semblent toutefois exercer une action restrictive sur la sécrétion sudorale. Parmi eux je citerai tout d'abord:

1. *L'agaricine* ou *acide agaricinique*, acide bibasique qui, d'après JAHNS, se rapprocherait de l'acide citrique et qui aurait pour formule empirique $C_{16} H_{30} O_5 + H_2O$ et pour formule constitutionnelle:

$$CH\,(OH)\,COOH\,(CH_2)_{13}\,COOH + H_2O.$$

L'agaric blanc (Agaricus albus, Boletus Laricis, Polyporus officinalis), variété de champignon, est un vieux remède populaire, et était déjà recommandé comme remède par DIOSCORIDE. Notre compatriote DE HAEN, sur les conseils d'une femme du peuple (commendatione mulierculae), semble avoir été le premier à attirer l'attention sur les propriétés anhydragogues de l'agaric blanc et, à la fin du XVIIIe siècle et au commencement du XIXe, ce champignon a été préconisé à diverses reprises comme antidiaphorétique. Ce remède tomba ensuite dans l'oubli (MURRELL), jusqu'à ce que YOUNG en Angleterre et SEIFERT en Allemagne proposèrent d'administrer *l'acide agaricinique*, élément constituant principal du Polyporus officinalis, comme anhydragogue chez les phtisiques. L'action physiologique de l'acide agaricinique pur, étudiée avec soin par F. HOFMEISTER, considérée uniquement au point de vue de son action sur la sécrétion sudorale (laquelle s'observe d'une manière très nette chez les jeunes chats), se rapproche remarquablement de l'action de l'atropine. Sous aucun autre rapport, les effets de l'acide agaricinique ne ressemblent à ceux de l'atropine; bien au contraire, la sécrétion salivaire et la sécrétion intestinale s'exagèrent sous l'influence de l'acide agaricinique, tandis que la fréquence des battements cardiaques et le diamètre de la pupille ne subissent pas la moindre modification. Par son action sur la sécrétion sudorale, l'acide agaricinique se montre doué de propriétés adénoplégiques analogues à celles de l'atropine, c.-à-d. qu'à l'instar de ce dernier il paralyse les nerfs sécrétoires périphériques. La proposition de YOUNG et de SEIFERT d'administrer l'acide agaricinique comme antidiaphorétique fut favorablement accueillie; PIERING, PROEBSTING, SENATOR et d'autres ont rapporté une série de cas dans lesquels l'administration de 5 à 10 milligr. d'acide agaricinique (on a même porté la dose à 100 mgr.), sans donner lieu à aucun phénomène désagréable, eut pour effet de tarir les sueurs profuses des phtisiques, bien que son action fût plus lente à se manifester que celle de l'atropine. Je dois cependant vous faire observer que dans ces dernières années les communications relatives à l'action anhydragogue de *l'agaricine* sont devenues de plus en plus rares. Faut-il attribuer ce silence à ce que l'on s'efforce de plus en plus d'administrer l'*acide agaricinique* à l'état de pureté et qu'on n'a pas encore réussi à le débarrasser notamment des acides résineux, qui

exercent une irritation intense sur la muqueuse intestinale et provoquent les vomissements, la diarrhée, etc.? Ou est-ce que l'acide agaricinique n'a-t-il pas répondu en effet aux espérances que l'on avait fondées sur lui?

II. Acide tartrique. Il est étonnant que Hofmeister, qui étudia l'action de nombreux acides organiques bibasiques sur la sécrétion cutanée (et muqueuse), chez la grenouille et le chat, dans le but de jeter quelque lumière sur les effets anhydrotiques de l'acide agaricinique, ait négligé l'*acide tartrique*, déjà préconisé en 1886 par Frédéricq dans le but de restreindre la transpiration. L'acide tartrique $\left(\begin{array}{l}CH-OH-COOH\\ \mid\\ CH-OH-COOH\end{array}\right)$, est également un acide bibasique par suite de la présence de deux groupements carboxyliques dans sa constitution, mais ses deux hydroxyles lui donnent le caractère d'un alcool diatomique, caractère qui fait défaut à l'agaricine (laquelle ne possède qu'un hydroxyle). Mais son action anhydrotique est encore quelque peu problématique, et demande encore d'autres preuves que l'effet favorable de l'application locale de cette substance dans l'hyperhidrose plantaire.

III. *L'acide camphorique*, *acidum camphoricum*, de même que l'acide tartrique et l'agaricine, est un acide bibasique: $C_8H_{14}(COOH)_2$. On l'obtient facilement par l'action de l'acide nitrique sur le camphre. Ce corps est connu depuis la fin du XVIIIe siècle, mais n'est guère employé en thérapeutique que depuis une dizaine d'années. Leu semble avoir eu le premier l'idée de l'administrer comme antidiaphorétique, après que Reichert eût attiré l'attention sur son action locale antiseptique et astringente. Depuis lors Fürbringer, Combemale, Hare, Wood, Bohland et récemment encore Stockmann se sont joints à cette recommandation. Une dose unique de 1 à 2 gr. (Fürbringer porte même la dose à 3 et 6 gr.), administrée 2 heures avant l'apparition de la transpiration, semble exercer une action efficace sur les sueurs profuses des phtisiques. Les transpirations profuses reconnaissant une autre cause ne seraient pas influencées, à tel point que Dreesman a pu croire à une destruction des toxines produites par les bacilles tuberculeux sous l'influence de l'acide camphorique. Cette opinion ne concorde guère avec les recherches expérimentales de Stockmann, d'où se dégage la conclusion que l'acide camphorique paralyse les nerfs sécrétoires. L'acide camphorique passe dans l'urine, en partie sans subir d'altération (Bohland), de sorte que *l'action antiseptique et légèrement astringente* de cette substance est favorable à la muqueuse enflammée dans la *cystite*, etc. (3 fois par jour 1 gr.) et que l'acide camphorique peut par conséquent être appelé un dessicatif anti-

blennorrhagique. On a également attribué à l'acide camphorique des effets antigalactagogues, ce qui concorde avec les observations de HERRGOTT lequel a signalé l'action anhydragogue du camphre chez les femmes qui nourrissent. Jusqu'ici on n'a pas signalé d'effets nuisibles dus à l'acide camphorique; il semble donc que, provisoirement du moins, il doive être considéré comme le plus inoffensif des acides que nous venons de passer en revue.

De tout temps on a recommandé divers *sels métalliques* comme *antidiaphorétiques*. Je vous rappellerai l'ACÉTATE DE PLOMB (II, p. 276) et l'OXYDE DE ZINC (JACKSON) parmi les médicament préconisés dans ce but depuis longtemps, et je vous signalerai en outre pour être complet deux sels métalliques vantés dans ces derniers temps comme antidiaphorétiques. D'abord le *tellurate de potassium* (NEUSSER et POHORECKY, COMBEMALE), que l'on prescrit à la dose de 10 à 40 milligr., mais qui à la dose de 50—60 milligr. peut provoquer des troubles de la digestion. Ce corps a en outre l'inconvénient de communiquer à l'haleine une odeur alliacée des plus désagréable, par suite de la formation de méthylates de tellurium (I, p. 123). La seconde substance à laquelle je fais allusion est l'ACÉTATE DE THALLIUM, que COMBEMALE vante surtout chez les phtisiques à grandes cavernes, à la dose de 1—2 pilules de 100 mgr. chacune, administrée pendant quatre jours consécutivement une heure avant le moment où les sueurs profuses se produisent d'habitude. De ces deux métaux, le tellure est certes le moins toxique; le thallium, en effet, est un poison violent, comme nous l'ont appris les recherches de CURCI et de LUCK. Ce dernier notamment a montré que, sous bien des rapports, les effets du thallium rappellent ceux du plomb, mais que son action paralysante sur le coeur le rend beaucoup plus toxique que le plomb.

D. b. 2. ANTIBLENNORRHAGIQUES BALSAMIQUES. A côté des anhydragogues antidiaphorétiques, il convient de ranger les médicaments destinés *à combattre l'inflammation chronique des muqueuses et les sécrétions profuses de celles-ci*, médicaments dont l'action thérapeutique se confond souvent avec celle des diaphorétiques. Au point de vue chimique, les substances comprises dans ce groupe sont toutes du même ordre. Toutes contiennent des baumes ou sont constituées par ceux-ci. Il importe toutefois de remarquer que le terme de baume ne répond plus guère à une conception chimique. Les anciens grecs donnaient le nom de baume (*βάλσαμον*) à tous les sucs résineux liquides, d'odeur agréable, s'écoulant des végétaux soit spontanément, soit par incision. Pour juger s'il fallait donner à un produit végétal le nom de résine ou de baume, on se basait donc sur l'état physique (liquide) et sur les propriétés odorantes (qui doivent être agréables). Plus tard on a défini les

baumes: des résines dissoutes dans des huiles éthérées. Mais depuis qu'on sait que les *huiles éthérées et les résines ne sont en aucune façon des corps chimiques simples* et que les substances à odeur agréable sont en général des esters, il est préférable de considérer les baumes comme des mélanges d'esters aromatiques, de terpènes, de camphres et d'acides résineux. Au cours de ces leçons, nous avons rencontré à diverses reprises les mélanges de cette espèce, auxquels nous donnons simplement le nom *d'essences* ou d'*huiles éthérées*. Nous avons salué en celles-ci les *antiseptiques* et les *antizymotiques* les plus anciennement connus (I, p. 412, 415, 416, 418), dont les propriétés bactéricides ne le cèdent en rien à celles de nombreux antiseptiques plus récents; et dont l'action thérapeutique ne saurait être interprétée convenablement, sans tenir compte de leur action antiseptique. Nous avons encore rencontré les huiles essentielles dans l'étude des *irritants cutanés* (II, p. 50—58), des *carminatifs* (II, 72—87), des *amers aromatiques* (II, 105) et je n'ai cessé d'attirer votre attention sur leurs propriétés irritantes et sur le fait qu'*en vertu de leur volatilité elles possèdent une certaine énergie chimique, de sorte que là où les huiles éthérées sont en contact avec des liquides contenant de l'albumine en dissolution, une certaine quantité d'albumine est modifiée dans sa constitution moléculaire* (II, p. 7). Nous avons aussi signalé la *leucocytose* qui s'observe à la suite de l'administration interne des essences (II, p. 70) et nous avons dû reconnaître qu'elle aussi doit être attribuée purement et simplement à une irritation locale. Récemment encore nous avons rencontré les huiles éthérées parmi les médicaments *sécrétoires dont l'action est en partie résorptive*, qui passent sous l'une ou l'autre forme dans l'urine et dans les autres produits de sécrétion; vous avez encore présent à la mémoire le rôle important que jouent les huiles essentielles c.-à-d. les terpènes, les camphres, les esters, comme *diaphorétiques*, comme *diurétiques*, comme *cholagogues* et comme *expectorants* (je pourrais ajouter comme *galactagogues*). Et, tout comme si elles étaient les „filles à tout faire" de la pharmacothérapie, elles se présentent de rechef à notre étude: elles constituent, en effet, à elles seules une classe importante de médicaments anhydragogues. Des substances douées de la propriété d'exagérer les sécrétions, de produire l'hyperémie, voire même de donner lieu à des phénomènes inflammatoires, vous sont maintenant présentées comme des *médicaments destinés à restreindre l'exagération chronique des sécrétions muqueuses*. N'est-ce pas en apparence le triomphe du „similia similibus"? Mais examinons les choses de plus près. La restriction des sécrétions muqueuses n'est que la conséquence de la diminution des phénomènes d'inflammation chronique de la muqueuse, et l'action

favorable des balsamiques et des huiles éthérées sur ces affections catarrhales chroniques se peut interpréter de diverses manières. Ces substances sont avant tout des *antiseptiques* de premier ordre, dont l'action est surtout manifeste pour certaines catégories de microorganismes; en outre, elles déterminent une *migration abondante de leucocytes* et contribuent ainsi indirectement à rendre inoffensifs les microbes à l'action desquels sont dues les inflammations chroniques. D'autre part il ne faut pas oublier que *l'inflammation chronique* se caractérise par une *dilatation vasculaire* intense s'accompagnant d'un ralentissement du courant sanguin et qu'ainsi les produits de désassimilation des tissus et des microorganismes s'accumulent au niveau les régions inflammatoires. Si l'on produit dans celles-ci une *hyperémie artérielle véritable*, imprimant aux liquides stagnants un mouvement énergique et *balayant pour ainsi dire*, grâce à l'accélération de la circulation dans les vaisseaux dilatés, *les produits inflammatoires du territoire atteint*, si, l'on vivifie le courant lymphatique, on obtiendra des effets analogues à ceux que produit le massage; en d'autres termes, l'action de l'irritant chimique donne lieu aux mêmes processus chimiques que les frictions et le pétrissage des parties qui sont le siège d'une inflammation chronique. C'est de cette manière, Messieurs, que je crois pouvoir expliquer ce fait paradoxal, que les *huiles essentielles, malgré leur action très irritante*, que les balsamiques qui sont jusqu'à un certain point des sécrétoires vrais, peuvent rendre des services comme anhydragogues, antiblennorrhagiques.

Passons maintenant en revue les divers balsamiques en particulier. Je commencerai par vous présenter quelques *simples*, dont l'action antiphlegmagogue et antiblennorrhagique doit être mise sur le compte des huiles éthérées et des esters qui entrent dans leur composition. Je citerai en première ligne:

D. b. 2. A. I. Les FEUILLES DE SAUGE, FOLIA SALVIAE (Salvia officinalis, Labiée), de la sauge si réputée et salutaire (salvere), que l'Ecole de Salerne vantait comme une panacée et comme alexipharmaque — et même comme remède contre la peste — ce qui donna naissance au dicton bien connu „Cur moritur homo, cui nascitur salvia in hortis?", les feuilles de sauge sont, grâce à leur teneur en tannin, légèrement astringentes, mais surtout fortement aromatiques. Depuis les temps les plus reculés, on s'en est servi pour remplir les indications les plus variées, et le temps n'est pas très éloigné où HILL indiquait comment il fallait s'en servir pour prolonger la vie. L'odeur agréable des feuilles de sauge est due à *l'essence de sauge*, qui, d'après les recherches les plus récentes, est composée de pinène ($C_{10}H_{16}$), de cinéol ($C_{10}H_{18}O$), de bornéol ($C_{16}H_{18}O$) et d'une substance à

laquelle on a donné le nom de salviol ($C_{10}H_{16}O$). Le salviol, qui est le camphre de la sauge, est identique au thuyon et au tanakétone; sa formule constitutionnelle serait, d'après SEMMLER:

$$(CH_3)_2\ CH.\ CH \left\langle \begin{array}{c} CH-CO \\ CH_2-CH \end{array} \right\rangle CH.\ CH_3.$$

L'infusion de feuilles de sauge a surtout été préconisée comme anhydragogue dans *l'inflammation subaiguë et chronique de la muqueuse buccale,* dans la stomatite, la pharyngite, l'amygdalite etc.; dans la *stomatite mercurielle* notamment, elle a été chaudement recommandée par CANTANI. L'infusion était encore employée autrefois en applications externes, non sans avantage, dans le pansement de toutes espèces de *plaies et de surfaces ulcérées.* Les feuilles de sauge peuvent être rangées parmi les *antidiaphorétiques* les plus vantés et les moins nuisibles; l'expérience clinique a montré qu'elles justifient la recommandation qu'en faisait VAN SWIETEN contre les sueurs colliquatives, comme l'ont proclamé de nos jours VIGNARD, CANTANI et KRAHN. On prescrit dans ce cas les feuilles de sauge sous forme d'infusion (20 à 50 gr. pour 200 gr. d'eau) ou bien sous forme de teinture; le liquide doit être administré froid. VAN SWIETEN attribue en outre à ce remède des vertus *antigalactagogues.* Il fut même un temps où l'on essaya de remplacer le thé de Chine par du thé de sauge; si la différence entre ces deux simples n'est guère importante au point de vue de la teneur en tannin, elle est par contre considérable eu égard à la teneur en huile essentielle et surtout en dérivés xanthiques ou dérivés de purine. Le deuxième simple est:

II. *L'écorce de coto* (*cortex coto*). L'écorce de coto et de paracoto nous sont fournies toutes deux par la Bolivie; elles contiennent des esters, des huiles essentielles, de l'acide pipéronylique et des substances particulières auxquelles on a donné le nom de cotoïne et de paracotoïne. L'écorce de paracoto (qui est la fausse écorce de coto) contient en outre de l'hydrocotoïne, de la leucotine, etc. L'huile essentielle retirée de l'écorce de paracoto contient le méthyleugénol (l'eugénol est un phénoléther que l'on rencontre dans la cannelle et dans les clous de girofle, II, p. 79 et présente des liens de parenté avec la vanilline), ainsi que des sesquiterpènes qui ont reçu le nom de paracotène et paracotol α, β et γ. La constitution chimique de la paracotoïne $C_9H_{12}O_6$ est encore assez mal connue; quant à la cotoïne, elle fait songer au benzoylkétone de l'eugénol: $C_6H_2 \left\langle \begin{array}{l} (OH)_2 \\ OCH_3 \\ COC_6H_5 \end{array} \right.$. V. GIETL le premier a signalé l'action remarquable de l'écorce de coto dans *l'inflammation chronique de la muqueuse intestinale* et BURKART a fait le premier l'essai de

la cotoïne dans les diarrhées chroniques. Tous les auteurs qui ont administré la cotoïne comme *antidiarrhéique* dans la dysenterie, le choléra, etc. (BURKHART, PRIBRAM, BAELZ) sont unanimes à vanter les effets de ce remède. Leur opinion est partagée par ALBERTONI, qui institua sur une grande échelle des recherches expérimentales sur l'action physiologique de la cotoïne et de la paracotoïne et constata que ces substances produisent *une véritable hyperémie active dans la cavité abdominale*, principalement *au niveau des muqueuses stomacale et intestinale*, et que partant elles doivent être considérées comme de véritables balsamiques irritants. Comme j'avais moi-même obtenu d'excellents résultats de l'administration de la cotoïne dans quelques cas de diarrhées incoercibles, et que dans un cas notamment, chez une diabétique, le résultat avait dépassé toute attente, je plaidai chaudement la cause de l'écorce de coto et de la cotoïne devant la commission chargée de reviser la Pharmacopée et je proposai leur introduction dans la 3e édition de notre code pharmaceutique. Mais tous mes efforts furent vains, car mes collègues me firent observer, à juste titre d'ailleurs, que le simple lui-même, l'écorce de Coto, n'était pas bien déterminé; que la pureté du produit introduit dans le commerce sous le nom de cotoïne vraie, de paracotoïne, laissait énormément à désirer; qu'on ne pouvait guère indiquer de réactions permettant d'apprécier l'identité et la pureté du produit, et que de pareilles préparations ne devaient pas être inscrites dans une pharmacopée. J'ai dû me rendre à ces raisons, mais je n'en conserve pas moins mon estime à la cotoïne et à la paracotoïne, et je considère encore toujours ces substances comme un des derniers refuges en cas de diarrhée chronique incoërcible. Elles seraient également douées de *propriétés diaphorétiques*, mais à ce sujet je n'ai aucune expérience. Je ne les considère comme contre-indiquées dans les diarrhées que dans les cas où il existe au niveau de la muqueuse intestinale une tendance aux hémorragies. Je n'ai constaté, dans l'emploi de la cotoïne et de la paracotoïne, aucun effet concomitant autre que ceux qui sont communs aux huiles éthérées d'une façon générale. La cotoïne s'administre à la dose de 50 à 200 mgr., répétée 4 à 5 fois par jour; la paracotoïne se donne à dose double. L'action de la teinture de coto est inférieure à celle des préparations désignées ci-dessus.

Parmi les *simples balsamiques*, il en est quelques autres qui méritent de fixer l'attention:

III. CUBÈBE. Les fruits du poivre de cubèbe, Piper Cubebae (Pipéracée), dont l'authenticité se reconnaît à la coloration violette que prennent ces fruits sous l'influence de l'acide sulfurique concentré (PEINEMANN), appartiennent au groupe des *antiblennorrhagiques* connus depuis des siècles et administrés à l'in-

térieur dans la blennorrhée de l'urèthre, notamment dans la gonorrhée. Le principe actif du cubèbe est très probablement constitué presque exclusivement par *l'huile éthérée* qui y est contenue: l'essence de cubèbe, composée de *cubébène* (un sesquiterpène $C_{15} H_{24}$ suivant WALLACH, un mélange de dipentène et de sesquiterpène suivant SCHIMMEL) et de *camphre cubébénique* $C_{15} H_{26} O$, lequel se forme très facilement aux dépens du cubébène. En outre, les fruits du cubèbe contiennent un acide résineux: *l'acide cubébique* ($C_{13} H_{14} O_7$?) et un dérivé du safrol: la cubébine ($C_{10} H_{10} O_3$), dont l'action physiologique doit être tenue pour nulle, parce qu'elle n'est guère ou même pas du tout apte à être résorbée (HEFFTER). Le *cubébène, le camphre cubébénique et l'acide cubébique passent dans l'urine*; peut-être en partie, du moins pour ce qui concerne le camphre, en combinaison avec l'acide glycuronique. Les fruits du cubèbe possèdent toutes les propriétés physiologiques des huiles éthérées, y compris leur action locale hémostatique. Bien que moins souvent que la térébenthine, le copahu, etc., le cubèbe peut donner lieu à des éruptions cutanées intenses (macules, papules, exceptionnellement de l'urticaire ou un exanthème vésiculeux), à l'inflammation des muqueuses stomacale et intestinale, à une sécrétion salivaire exagérée, à des sueurs profuses, à des troubles nerveux tels qu'une sensation d'angoisse, des vertiges, du coma. Le cubèbe ne s'administre pas seulement contre la blennorrhée de l'appareil urogénital (cystite, uréthrite blennorrhagique), mais on y recourt parfois pour combattre le catarrhe des muqueuses de l'appareil respiratoire.

On prescrit de préférence le cubèbe pulvérisé en nature, par prises de 1 à 2 gr. par jour, en élevant la dose jusqu'à 15 gr. par jour; pour ma part, je considère en général une dose de 6 gr. comme suffisante. Le cubèbe, à condition qu'on s'en tienne à un dosage prudent, compte parmi les plus inoffensifs des antigonorrhéiques.

IV. *Feuille de matico.* Les feuilles du *Piper angustifolium*, pipéracée du Pérou et de la Bolivie employée dans la médecine populaire de ces contrées comme hémostatique, grâce à l'huile éthérée qu'elles contiennent (pour ce qui concerne leur action hémostatique, v. essence de térébenthine), remplissent à peu près les mêmes indications thérapeutiques que les fruits du cubèbe. Leur huile éthérée est presque exclusivement constituée par une variété de camphre, le *Camphre du matico* ($C_{12} H_{20} O$), substance analogue au camphre ordinaire et passant probablement dans l'urine sous forme de combinaison avec l'acide glycuronique. Bien que les feuilles de matico se prêtent fort bien à produire l'hémostase (M. JEFFRIES) et qu'à doses modérées elles constituent un stomachique susceptible d'applications thérapeutiques, elles s'emploient surtout dans

les gonorrhées soit en nature sous forme de poudre fine, soit en infusion (3: 100), aux mêmes doses que le cubèbe. On combine fréquemment le matico au cubèbe (électuaire de DEBOUT) ou au copahu (capsules de GRIMAULT).

Une troisième pipéracée, le *Piper methysticum*, dont la racine est connue sous le nom de racine de Yangona ou sous celui de *Kawa-Kawa* ou bien de *Ava*, me cause un certain embarras. Divers auteurs prétendent qu'on s'en sert fréquemment avec avantage dans le *traitement des gonorrhées*, et le fait qu'à côté de résines particulières elle renferme l'ester méthylique de l'acide méthysticinique ($C_{16}H_{18}O_3$), lequel acide peut se transformer par oxydation en acide pipéronylique, concorde avec cette opinion. D'autre part LEWIN, qui le premier étudia le Kawa-Kawa, attribue une telle importance à ses propriétés narcotiques, qu'il le range comme *anesthésique local* immédiatement à côté de la cocaïne, tandis qu'il mentionne à peine ses propriétés antiblennorrhagiques. Les huiles essentielles peuvent, il est vrai, agir comme anesthésiques, mais dans ce cas on a affaire aux anesthésiques douloureux de LIEBREICH (II, p. 11), et le Piper methysticum, tout aussi peu que la térébenthine et les autres balsamiques dont nous nous occupons ici, pas me paraît ne pouvoir être rangé dans cette catégorie. Quoi qu'il en soit, j'ai cru devoir vous en dire ces quelques mots.

Nous passons maintenant aux *baumes* (D. b. 2 *B*) mêmes et nous commençons par les huiles essentielles, que l'on obtient par distillation des diverses espèces de térébenthines provenant de différents conifères:

D. b. 2. I. *Essence de térébenthine purifiée* (*Oleum terebenthinae depuratum*), c.-à-d. l'essence de térébenthine purifiée par distillation avec de l'eau ordinaire. Ce médicament constitue pour ainsi dire un corps chimiquement pur: un *hydrogène carburé* $C_{10}H_{16}$, *le pinène tournant à droite le plan de la lumière polarisée*, présentant une affinité très énergique pour l'oxygène, qu'il peut transformer en ozone. L'odeur caractéristique de la térébenthine devient beaucoup plus prononcée sous l'influence de l'oxygène et il paraît possible, lorsqu'on opère la distillation dans un courant d'anhydride carbonique et qu'on conserve le produit de la distillation dans CO_2, d'obtenir un produit dont l'odeur est à peine appréciable (SZIGETHY). Mais dans la médecine nous n'avons à faire qu'à une essence de térébenthine donnant facilement lieu à la formation de produits d'oxydation, et ce qui nous interesse beaucoup plus que la constitution chimique de ces produits d'oxydation, c'est l'action physiologique de ce remède qui fut de tout temps en honneur. Cette action consiste en premier lieu en une *irritation assez intense de la peau, des muqueuses, en un mot, de toutes les parties qui viennent en contact*

avec l'essence de térébenthine. A l'endroit d'application il se produit des phénomènes d'hyperémie et d'inflammation determinées en partie par des processus réflexes. Cette *inflammation peut devenir purulente* en dehors de toute intervention microbienne, lorsque la térébenthine est injectée en quantité suffisante dans le tissu cellulaire sous-cutané; elle peut *prendre un caractère hémorragique*, quand elle se produit dans un organe abondamment irrigué par le sang (peau, reins). *La térébenthine passe dans le sang par toutes les voies, même à l'occasion d'un simple séjour dans une atmosphère chargée de térébenthine; d'autre part la térébenthine paraît abandonner le liquide sanguin et s'éliminer tant par les reins que par les voies respiratoires et par la peau.* Quel que soit le mode d'administration, mais principalement en cas d'applications locales sur la peau, la térébenthine peut provoquer l'apparition d'exanthèmes de nature variable: érythème, papules, urticaire, vésicules très prurigineuses; MOREL-LAVALLÉE a même observé, à la suite de frictions pratiquées avec la térébenthine, la production d'une dermatite papulo-vésiculo-pustuleuse, s'accompagnant de lymphangite. *La térébenthine s'élimine par les reins sous forme d'une substance volatile à odeur de violette*, laquelle est probablement un produit d'oxydation, qui selon toute apparence se combine avec l'acide glycuronique (l'urine a parfois des propriétés réductrices et dévie à droite le plan de la lumière polarisée, bien qu'elle ne contienne pas de sucre). Ainsi il n'est pas rare observer une *néphrite légère, parfois même une néphrite hémorragique.* Quand il s'agit d'une intoxication par des doses considérables, l'élimination par les voies uropoiétiques donne lieu à de la dysurie s'accompagnant de douleurs fortes dans l'urèthre et à de la rétention (REINHARD). L'élimination de la térébenthine par les *voies respiratoires*, bien qu'elle ait beaucoup moins d'importance qu'on ne se le figure en général, a été démontrée expérimentalement (BINET). La résorption rapide de la térébenthine et son élimination non moins rapide (ainsi, j'ai pu constater sur moi-même qu'une heure après avoir séjourné dans un espace où l'on avait répandu du térébène mon urine avait l'odeur de violette) font que celle-ci ne circule jamais qu'en quantité relativement minime dans le sang. Mais lorsqu'on soumet pendant quelque temps des animaux à l'action des vapeurs de térébenthine, on constate, comme vous pouvez le voir ici pour cette grenouille, qu'après un stade d'excitation dû à l'action irritante des vapeurs de térébenthine sur la peau, il se produit assez rapidement un *état parétique manifeste, qui fait place à une paralysie* et se manifeste par une *diminution considérable et l'anéantissement de l'excitabilité réflexe.* Cette diminution est telle que *chez les grenouilles intoxiquées par la strychnine, le tétanos disparait* peu

de temps après qu'on les a placées sous un entonnoir, le long des parois duquel on a versé une ou deux gouttes de térébenthine (GRISAR). Chez les mammifères les symptômes d'intoxication sont les mêmes, à moins qu'à l'exemple de KOBERT, KÖHLER et d'autres, on n'injecte dans le sang une émulsion de térébenthine; car cette méthode, par suite de la production possible d'embolies. etc., ne nous permet pas d'étudier avec certitude l'influence de la térébenthine sur le système nerveux central. *Chez l'homme aussi la térébenthine semble exercer une action déprimante sur le cerveau et sur la moelle*, ainsi que cela résulte de cas d'empoisonnements accidentels observés par REINHARD et VERBRUGGHEN, et caractérisés par des lipothymies, de la somnolence, une sensation extrême de fatigue, ainsi que par le ralentissement de la respiration et du pouls, en un mot par des symptomes, qui rappellent l'action de l'alcool, du chloroforme, du chloral. On n'a pas constaté une influence manifeste sur le centre vasomoteur (HARE), bien que les vaisseaux périphériques, notamment les artérioles rénales, se dilatent sous l'influence de la térébenthine (PALDROCK). J'ajouterai pour terminer que la térébenthine, à faible dose, — dose difficile à déterminer parce que la sensibilité à l'action de ce médicament varie considérablement d'un sujet à l'autre — possède les propriétés d'un *digestif vrai*, *excite la péristaltique stomacale et favorise la résorption*, augmente la sécrétion du suc gastrique et peut rendre des services comme *cholagogue* (KÓNTONZOFF).

Vous voyez, Messieurs, que ce que je vous disais tantôt au sujet des huiles essentielles en général s'applique de tout point à l'essence de térébenthine. *Si nous nous proposons de ranger cette substance dans un groupe pharmacothérapique déterminé, nous n'avons que l'embarras du choix.* Aussi la térébenthine est susceptible de nombreuses applications thérapeutiques et tout récemment encore WALKER exprimait le regret que cet excellent remède, susceptible d'applications aussi variées ne fût pas employé aussi souvent qu'il le mérite, eu égard à ses nombreuses propriétés thérapeutiques. Mais avant d'aborder avec vous l'étude des usages thérapeutiques de la térébenthine, je veux vous signaler son *action hémostatique*. Comment celle-ci connût ses jours de succès et de doute tant dans la médecine populaire que dans la thérapeutique officielle depuis DIOSCORIDE jusqu'à nos jours (SASSE), comment elle arriva à l'apogée de sa renommée dans le *Currus triumphalis e terebintho* du médecin de marine anglais JAMES YOUNGE, nous le savons par les recherches de PRINS (K). Grâce à de nombreuses expériences, instituées dans mon Laboratoire et dont j'ai pu suivre le détail, cet auteur a pu démontrer que la cause de cette *action hémostatique locale* doit être cherchée dans la *propriété commune à tous les terpènes et les esters, de coagu-*

ler l'albumine sous forme d'une membrane mince, *cohérente*, *ténace*, *partout où ils viennent en contact avec des matières albuminoïdes dissoutes* (II, p. 337): *cette membrane peut se transformer en une croûte solide*, *lorsqu'il y a abondance d'éléments figurés en suspension dans les liquides albumineux.* Nous avons affaire ici à une action physico-chimique superficielle, évoluant à la surface de deux substances qui ne se mélangent pas entr'elles et au phénomène de la perméabilité des cellules pour toutes les substances, qui peuvent se dissoudre comme les huiles essentielles dans l'huile ordinaire ou l'éther (Overton, Meyer). En entrant dans la cellule, l'huile essentielle en dissoudra la lécithine et les autres substances grasses, qu'elle contient, et au bout du compte la désagrégation et la mort de la cellule s'en suivront.

Que faut-il penser de l'*action hémostatique éloignée* de la térébenthine? La térébenthine circule dans le sang soit en nature, soit sous forme d'un produit d'oxydation. Supposons que ce produit jouit également de vertus hémostatiques, comment se fait il que le sang circulant dans les vaisseaux échappe à la coagulation, alors que cette même substance *manifeste d'une manière évidente son action irritante et hémostatique* dans les reins et les autres appareils excréteurs? Pour toute réponse je vous rappellerai „mutatis mutandis" ce que je vous ai dit à propos de la cantharidine: „La térébenthine (ou son produit d'oxydation), qui circule dans le sang, ne peut y manifester ses propriétés caractéristiques, parce qu'elle s'y trouve à dose infinitésimale. Ses effets hémostatiques ne se développent qu'au moment où une région bien circonscrite des émonctoires vient à chaque moment en contact avec des quantités du médicament qui abandonnent tour à tour le courant sanguin; c. à. d. avec une solution de la substance infiniment plus concentrée que celle, qui circule dans le sang. „C'est un processus identique à celui, par lequel la solution d'urée, qui se trouve dans les reins devient une solution d'une concentration colossale, si on la compare avec celle préexistant dans le liquide sanguin. La térébenthine et les produits qui en dérivent arrivent donc à l'état de solution concentrée en contact avec les reins et les organes uropoiétiques. Au cours du processus de filtration, leurs molécules ont abandonné le sang en nombre bien plus considérable que celles des autres parties constituantes du sang; ainsi il se fait qu'elles sont maintenant en nombre suffisant pour développer leurs propriétés irritantes et hémostatiques au niveau des voies d'élimination, p. ex. des reins et de la muqueuse du tractus urogénital. Un processus analogue intervient dans l'action hémostatique de l'essence de térébenthine en cas d'hémoptysie; mais l'action locale directe du médicament administré à l'intérieur se surajoute içi; en effet, grâce à la vola-

tilisation, à l'imbibition, etc. le remède arrive ici, sans être repris par le sang, en quantité suffisante à l'endroit où siège l'hémorragie.

Emploi thérapeutique. En rangeant l'essence de térébenthine dans le groupe des *anhydragogues antiblennorrhagiques*, je n'ai fait que suivre l'exemple d'HIPPOCRATE, qui déjà préconisait l'administration interne de la térébenthine comme un remède souverain contre *l'écoulement muqueux de l'appareil urogénital.* La *blennorrhée chronique de la vessie et de l'urèthre* (EDLEFSEN), et surtout *l'inflammation chronique de la muqueuse des voies respiratoires*, principalement quand elle *s'accompagne de processus de putréfaction et de décomposition* (*bronchectasie, bronchite putride, gangrène pulmonaire*) se montrent les vraies pierres de touche de l'action antiseptique et dessicante de la térébenthine. On vante son emploi à l'intérieur et à l'extérieur (de préférence sous forme d'inhalations) non seulement dans les affections que je viens d'énumérer, mais aussi dans les *affections des muqueuses dont s'accompagne la tuberculose pulmonaire* et même dans la *phtisie* (PETRESCU, WALTER). En outre, de nombreux médecins ont obtenu les meilleurs résultats par l'emploi, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur, de la térébenthine dans la *diphtérie* (LEWENTANER, ROESE, PEABODY, FRÖHLICH). Pour expliquer l'action de la térébenthine dans ces cas, MAZZI a émis l'hypothèse d'une ozonisation possible de l'oxygène dans le tractus respiratoire. Cependant il n'en a pu fournir aucune preuve décisive, de sorte qu'il cherche d'une façon un peu trop exclusive à interpréter l'action favorable du remède par ses propriétés antiseptiques, que CHRISTMAS-DIRCKINGK-HOLMFELD ne considèrent cependant pas comme fort énergiques. L'action de la térébenthine ne se limite pas à la muqueuse du tractus uropoiétique et du tractus respiratoire, mais elle s'étend aussi à celle du *tractus intestinal.* C'est avec un véritable enthousiasme que GEORGE et H. C. WOOD ont recommandé l'essence de térébenthine comme un remède spécifique *contre la diarrhée de la fièvre typhoïde*; ils vantent en outre son action stimulante, résultant de l'excitation réflexe des centres importants de la moelle allongée, même dans les cas où la *fièvre typhoïde* menace de prendre un caractère adynamique. A cause de cette action stimulante, peut-être même antipyrétique, la térébenthine a encore été vantée dans le traitement de la *malaria* par MAC MULLER.

A côté de l'action dessicative de la térébenthine, il importe d'insister sur *l'effet hémostatique* de cette substance administrée à l'intérieur. Grâce à mon maître SCHNEEVOOGT, j'ai appris déjà depuis bien des années à apprécier la vertu hémostatique de l'essence de térébenthine, notamment dans *l'hémoptysie*, et je l'ai

encore mise fréquemment à profit dans les cas d'hémorragies se produisant au niveau de la muqueuse de l'appareil uro-génital. J'ajouterai que la térébenthine a encore été préconisée à l'intérieur comme *anthelmintique* et *emménagogue*, dans la *lithiase rénale et hépatique* (RALFE), dans l'ictère grave (CARREAU), dans l'incontinence d'urine (pour masquer l'odeur désagréable de l'urine: BRASSERT) et comme antidote dans l'intoxication phosphorée (ROESSINGH, BUSH), III, 182.

Au point de vue de l'emploi externe, il importe de signaler: l'application d'une boulette d'ouate imprégnée de térébenthine, au niveau de la surface saignante, dans les *hémorragies* (hémorragies dentaires, SÄSSE), dans *l'épistaxis* (EMYER); les frictions de la peau avec la térébenthine dans le but *d'irriter les téguments*, ou comme traitement de *l'acné rosacée* (BETZ); l'application de quelques gouttes de térébenthine sur la *morsure produite par un chien enragé* (GALTIER); l'inhalation de térébenthine au moyen du masque de CURSCHMANN dans la *bronchite putride*, la *gangrène pulmonaire*, etc.; l'inhalation de térébenthine réduite en fine poussière grâce à la vapeur d'eau dans les *bronchoblennorrhées*; l'emploi de vapeurs térébenthinées dans le *rhumatisme* (BRÉMOND fils). Je citerai encore les injections hypodermiques de térébenthine, qui donnent lieu à des abcès, comme irritant cutané dans les pneumonies graves (LÉPINE, GINGEOT), dans les néoplasmes malins (SCHWENGBECK, KRYNSKI); cette dernière application thérapeutique est basée sur les principes que je vous ai exposés en vous parlant de la tuberculine, de la cantharidine et de la thiosinamine (II, p. 31, 32); elle ne donne guère des résultats satisfaisants.

L'essence de térébenthine s'administre de préférence en nature sous forme de capsules gélatineuses ou diluée dans du lait, ou bien encore émulsionnée grâce à l'addition de gomme arabique. WALKER recommande de mélanger la térébenthine avec l'éléosaccharure d'anis; FRÖHLICH, de l'administrer sous forme de capsules dont la paroi est constituée par du sucre. Pour l'usage externe on peut mélanger la térébenthine avec de l'huile d'olive ou avec un jaune d'oeuf, et je crois inutile de vous rappeler que pour les applications externes, on remplace fréquemment l'essence de térébenthine par le mélange d'huile essentielle et de colophane: la térébenthine de Venise, † TEREBINTHINA. Ce mélange entre dans la constitution d'un grand nombre de nos emplâtres (emplâtre aromatique, cantharidé, gommeux) et de l'*unguentum terebenthinaceum* (Balsamum Locatelli = huile d'olives 35, cire jaune 24, térébenthine de Venise 35, bois de Santal 3, baume du Pérou 3), dont l'action irritante est des plus énergiques.

Le *dosage* de l'essence de térébenthine exige une grande pru-

dence. Ici comme partout ailleurs perce la pauvreté de notre posologie. On débute par une prise de 200 mgr. (10 à 11 gouttes), sans jamais dépasser la dose journalière de 5 gr. (250 gouttes, 5 fois par jour 50 gouttes). L'existence d'une néphrite, d'éruptions cutanées, de troubles stomacaux, constitue une contre-indication à son emploi. Il importe d'interrompre immédiatement son administration du moment que l'on observe des symptômes dénotant une irritation des voies urinaires.

A la suite de l'essence de térébenthine nous devons passer en revue certaines substance du même ordre ou dérivant d'elle. En première ligne la *térébenthine de Chios*, baume très friable, visqueux et résineux provenant du Pistacia terebinthina (térébinthacée), constitué par des huiles essentielles, des résines, du benjoin et du mastic, et dont l'usage interne a été recommandé par John Clay dans le cancer du sein et les autres tumeurs carcinomateuses, avec un enthousiasme digne d'une meilleure cause. Bien que certains médecins (Pelz) aient confirmé l'opinion de Clay, le comité de l'hôpital pour cancéreux de Middlesex interdit à son pharmacien, un mois environ après la publication des observations de Clay, d'acheter de nouvelles quantités de ce remède aussi coûteux qu'inutile.

Parmi les produits dérivés de l'essence de térébenthine (je ne vous parlerai par du *terpène iodé* de Gregg et de son emploi dans la tuberculose pulmonaire aiguë), je citerai tout d'abord:

a. l'hydrate de terpine: $C_{10}H_{16}2(H_2O) + H_2O$, que l'on doit considérer, d'après sa formule chimique, comme le dipentenylenglycol $C_{10}H_{18}2(HO)$, et qui s'obtient en traitant la térébenthine par l'alcool et par l'acide nitrique. C'est une substance cristalline, très facilement soluble dans l'alcool. Elle a été introduite dans la thérapeutique par Lépine. C'est principalement dans les affections des voies respiratoires, efficacement combattues par l'essence de térébenthine, que l'hydrate de terpène se recommande par la facilité de son emploi. On l'a préconisé tout particulièrement contre la coqueluche (Manasse), et Murrell, Brugnatelli et Camman ont vanté ses propriétés thérapeutiques. L'action physiologique de l'hydrate de terpine se rapproche beaucoup de celle de l'essence de térébenthine; il jouit, comme celle-ci, de propriétés diurétiques et communique également à l'urine une odeur de violette. Toutefois son action est plus énergique que celle de la térébenthine. L'hydrate de terpine s'administre par prises de 200 à 300 milligr., à la dose de 1 à 2 gr. p. jour, sous forme d'élixir avec addition de sirop, ou bien en pilules avec la gomme arabique comme excipient.

Vient ensuite *b.* le *terpinol* $C_{10}H_{16}H_2O$, préparé au moyen de

l'hydrate de terpine, qui doit être considéré comme dipentenyl-alcool $C_{10} H_{17} OH$. Cette substance à odeur de jacinthe, est souvent confondue avec le terpentol (mélange de terpène et de terpentinéol). Au point de vue son action physiologique, le terpinéol est l'analogue de l'essence de térébenthine et de l'hydrate de terpine; l'intensité de son action thérapeutique lui assigne une place intermédiaire entre ces deux substances. Dans l'organisme le terpinol se combine avec l'acide glycuronique (GOLDSTEIN). On l'emploie surtout comme désodorisant de l'iodoforme; on l'utilise davantage dans l'art de la parfumerie qu'en médecine.

Je signalerai enfin *c.* le *térébène*, liquide à odeur de citron extrêmement agréable, qu'on obtient en traitant l'essence de térébenthine par l'acide sulfurique. J'utilise fréquemment ses propriétés désodorisantes et antiseptiques, en le faisant répandre autour du lit des malades atteints de bronchite putride et de gangrène pulmonaire ou présentant des ulcérations à odeur fétide. Ce liquide, probablement constitué par un mélange de dipentènes et de terpinène, se prête fort bien aux inhalations, mais ne convient guère pour l'usage interne. Dans l'emploi de toutes ces substances, il faut tenir compte de la sensibilité plus ou moins grande des reins, comme le montre l'observation publiée par CHAPMAN, relative à un malade présentant un „rein goutteux", chez lequel l'urine devint rapidement albumineuse sous l'influence du térébène.

II. *L'essence de Santal* est de toutes les huiles essentielles celle qui se rapproche le plus de l'essence de térébenthine. L'essence de santal s'extrait du BOIS DE SANTAL (Lignum santali, du Santalum album, Santalacée). Déjà RUMPHIUS vantait les excellents effets de ce remède dans la gonorrhée, employé sous forme de décoction de bois de santal; de nos jours HENDERSON et POSNER l'ont réintroduit dans la pratique thérapeutique. L'élément constituant principal de l'essence de santal est le *santalol*; c'est l'alcool d'un *sesquiterpène* $C_{15} H_{26} O$, par conséquent un sesquicamphre, qui est *l'homologue du camphre cubébénique.* Le camphre passe dans l'urine, à laquelle il communique une odeur nullement désagréable; mais on ne sait pas d'une manière certaine s'il s'y trouve sous la forme d'un acide glycuronique. Quant à la réaction par laquelle on décèle la présence du santalol dans l'urine, notamment la coloration rouge qu'elle prend par ébullition après addition d'acide chlorhydrique, elle n'est nullement caractéristique et ne mérite guère confiance. L'essence de santal, d'un goût peu agréable, produit assez souvent des renvois et donne parfois lieu à des troubles digestifs et à des éruptions (LINHART, MORTON); dans la pratique hospitalière on l'administre couramment comme antiblennorrhagique. On le prescrit de préférence sous forme de

capsules (le Santal Midy n'est rien d'autre que l'essence de santal pure en capsules contenant chacune 200 mgr. d'essence), par prises de 600 à 800 mgr. répétées 2 à 3 fois par jour. WERLER a récemment introduit dans la pratique, sous le nom de Salosantal, un mélange d'essence de santal avec du salol et de l'essence de menthe, qui s'administre sous forme de capsules (1 gr. trois fois par jour après les repas) ou de pilules.

J'en arrive maintenant aux baumes vrais, remèdes employés de longue date, et en première ligne aux baumes usités comme antiblennorrhagiques.

III. BAUME DE COPAHU (Balsamum Copaivae). Si notre compatriote RUMPHIUS fut le premier à faire connaître les propriétés du bois de santal, un autre compatriote, PISO, attira l'attention sur le copahu vers la fin du 17e siècle comme antiblennorrhagique. C'est donc à tort que l'on a dit que ce baume ne fut préconisé comme tel qu'un siècle plus tard par des médecins anglais. Le baume de copahu est probablement un produit pathologique du Copaifera officinalis (césalpiniacée: légumineuse) et contient une essence, *l'essence de copahu*, laquelle est un diterpène $C_{20}H_{32}$ (que l'on trouve également dans les clous de girofle et qui est par conséquent identique à la caryophyllène, SCHIMMEL), et en outre un acide résineux cristallin ayant pour formule $C_{20}H_{30}O_2$, et appelé *acide copahivique.* On a signalé diverses réactions caractéristiques du baume de copahu, destinées notamment à le distinguer du *baume de gurgun.* La réaction indiquée par LE NOBEL pour reconnaître le diterpène (la belle coloration rouge, présentant à l'analyse spectrale trois bandes d'absorption, qui se produit sous l'influence de l'acide chlorhydrique) permet fort bien de reconnaître la présence de l'acide copahivique dans l'urine (QUINCKE); mais, comme il s'agit d'une réaction produite par des hydrogènes carburés, elle s'observe aussi avec le baume de gurgun et l'essence de clous de girofle. Par contre, la réaction indiquée par KELLER (coloration rouge au niveau de la surface de séparation entre l'essence et les acides, par addition d'acide acétique glacial et de quelques gouttes d'acide nitrique) paraît mériter plus de confiance. Le diterpène et les acides résineux passent dans l'urine, tant après usage externe qu'après ingestion; et comme l'urine renferme en outre des substances réductrices, des combinaisons avec l'acide glycuronique se produisent probablement. Le baume de copahu exerce une *action irritante sur les reins* et s'emploie à l'intérieur comme diurétique, notamment dans la cirrhose du foie (GEORGUIEWSKY, SARETORIKHINI, QUINCKE) Bien que l'on ait signalé après son usage la production d'une albuminurie, il ne faut pas oublier, comme STOCKMANN le fait observer avec raison, que les acides résineux peuvent induire en erreur

l'observateur non prévenu, qui rechercherait la présence d'albumine dans les urines par l'addition d'acide nitrique. Aussi ne faut-il avoir confiance que dans les résultats obtenus avec des urines très diluées (Zeehuisen). Au point de vue de la *production des éruptions cutanées*, le copahu détient certes le record parmi tous les balsamiques antiblennorrhagiqués. L'irritation directe de la peau produite par le médicament, en l'espèce par le diterpène, détermine les exanthèmes suivants signalés par Lewin: l'érythème, l'exanthème papuleux, l'urticaire, l'érythème polymorphe, l'exanthème vésiculeux et bulleux, parfois aussi des pétéchies. Sequeira a observé un cas de pemphigus consécutif à l'administration du copahu. Ces exanthèmes s'accompagnent assez fréquemment de fièvre et parfois de conjonctivite. Le copahu a un goût désagréable. Il peut donner lieu à toute espèce de troubles du tube digestif; en outre il produit parfois du ténesme vésical, des mictions fréquentes, des phénomènes d'irritation au niveau de la fosse naviculaire, et très exceptionnellement de la rétention urinaire. Dans certains cas l'idiosyncrasie est telle qu'il se produit des troubles nerveux divers, de la dyspnée, du tremblement, des convulsions, alternant avec un coma profond, au point que la vie du malade peut paraître très sérieusement menacée. Par contre, d'autres malades tolèrent des doses très considérables de copahu sans en éprouver le moindre inconvénient. Le copahu s'emploie à l'intérieur dans la *blennorrhagie uréthrale* (et la cystite), dans les *bronchorrhées*, dans les *catarrhes de l'appareil respiratoire* (naturellement aussi dans la phtisie). Recommandé autrefois dans le traitement du *psoriasis* par Hardy, il a été préconisé de nouveau contre la même affection dans ces derniers temps par Mc Call Anderson. A l'extérieur, Piso recommandait déjà le copahu en injections intrauréthrales dans la gonorrhée, et plus tard Hardy a expérimenté avec succès, dans la blennorrhagie des femmes, les injections intravaginales d'urines contenant en solution du baume de copahu.

Actuellement le seul mode d'administration qu'on puisse vraiment considérer comme rationnel est la forme capsulaire. Les *capsules de baume de copahu* (de 500 mgr. chacune) sont inscrites dans notre pharmacopée. Elles se donnent à la dose de 500 mgr. à 2 gr. par prise et de 8 à 10 gr. par jour.

IV. A côté du baume de copahu, il faut ranger le *baume de gurgun*, produit par le Dipterocarpus levis (hamaméliacée). Au point de vue pharmacologique comme au point de vue pharmacothérapeutique, on peut le considérer comme du copahu mitigé. Le gurgunol ($C_{20}H_{28}(OH)_2$) appartient au groupe des dipentènes et a été fréquemment confondu avec l'acide métacopahivique $C_{23}H_{34}O_4$. Mais c'est principalement au point de vue pharmaco-

thérapeutique que la définition de baume de gurgun donnée par WARING se trouve justifiée.

Le baume de gurgun, que l'on emploie aux Indes surtout comme antigonorrhéique, a été préconisé comme expectorant dans la bronchite (W. MURRELL) et comme remède externe dans le traitement de la lèpre (DOUGALL). Son application ne guérit évidemment pas la lèpre, mais néanmoins elle semble déterminer (HILSON) une amélioration temporaire (peut-être uniquement par suite de l'application d'une substance huileuse sur la peau).

Les balsamiques dont il me reste à vous entretenir ne contiennent ni terpènes, ni camphres, et doivent leur parfum à des esters odorants et à des acides aromatiques. Vient en première ligne :

V. Le BAUME DU PÉROU, qui s'obtient probablement par des lesions thermiques et mécaniques du *Toluifera Pereira* (Papillionacée), possède une odeur des plus agréables. L'élément constituant principal du baume du Pérou est la *cinnaméine* (56,5 à 62,2 °/₀ dans les produits de bonne qualité), ester benzoylique de l'acide cinnamique. L'acide cinnamique, acide β-phénylacrylique, a pour formule : $C_6 H_5 CH. CH. COOH$ et l'alcool benzoylique : $C_6 H_5 CH_2. OH$; la formule de la cinnaméine est donc : $C_6 H_5. CH. CH. CO (C_6 H_5. CH_2. OH)$. Le baume du Pérou contient en outre de *l'acide cinnamique* libre, de la *vanilline*, et une *résine* qui fournit, grâce à certaines réactions chimiques, de l'acide protocatéchique (rappelez-vous la vanilline), de l'acide benzoïque, etc. Au point de vue pharmacothérapeutique, le baume du Pérou court le risque de prendre rang parmi les grandeurs déchues. De sorte que CANTANI a pu dire en 1887 que le baume du Pérou, comme remède interne, n'a qu'une importance minime et même nulle. Toutefois depuis cette époque l'opinion de TROUSSEAU et d'autres auteurs, qui considéraient cette substance comme réellement efficace dans le traitement de la *phtisie*, a trouvé de nouveaux défenseurs, notamment à la suite du plaidoyer et des expériences de LANDERER, dont la manière de voir a été confirmée par JAWINSKI, SCHOTTIN, SCHMEY, SCHNITZLER, SZOHNER dans une série de communications. Cet auteur considère l'acide cinnamique (II, p 171), si non comme un spécifique de la tuberculose, du moins comme un des remèdes les plus énergiques dont nous disposons pour combattre ce fléau (il a préconisé l'emploi de l'ac. cinnamique à l'intérieur, en injections hypodermiques et en injections intraparenchymateuses). La réputation du baume du Pérou dans la tuberculose tient certainement à sa nocivité très faible. Il est vrai qu'on a signalé le cas d'un nourrisson, âgé de 6 jours, qui succomba après avoir pris le sein de sa mère, laquelle avait enduit ses tetons

de baume du Pérou (LOHAUS); mais en l'absence d'autopsie, on ne saurait affirmer que ce bébé glouton doive réellement sa mort à une intoxication par le baume. D'autre part, on trouve signalé par LEWIN le fait que cette drogue d'un prix élevé est fréquemment falsifiée par l'addition de térébenthine, de baume de gurgun, etc. BRÄUTIGAM et NOWACK, qui ont institué des recherches pour éclaircir ce point, ont trouvé que le baume du Pérou pur, dont l'action bactéricide n'est pas bien considérable, est supporté par l'organisme même à très forte dose, sans qu'il en résulte de l'albuminurie ou quelque autre symptôme d'irritation rénale. Cette innocuité se comprend aisément par le fait que l'acide cinnamylique aussi bien que l'alcool benzylique se transforment dans l'organisme en acide benzoïque et que par conséquent, après l'administration interne de baume duPérou, l'urine contient une quantité abondante d'acide hippurique. L'injection sous-cutanée ou parenchymateuse d'une substance douée de propriétés irritantes comme le baume du Pérou donne naturellement lieu à des tuméfactions inflammatoires, à des douleurs et parfois même à la production d'abcès.

Les *applications externes* du *baume du Pérou* sont nombreuses. C'est un remède coûteux mais excellent contre la *gale*, et les observations de v. PASTAU, MEYERSTEIN, BURCKHARDT et d'autres à propos de ce mode de traitement ont été de tout point confirmées à la policlinique des maladies cutanées d'Amsterdam (MICHELSEN, v. WALSEM). Le baume du Pérou n'est pas seulement vantée pour tuer l'acare, mais aussi les poux (ROSENBACH). Cette substance constituerait un remède fidèle dans le traitement de la tuberculose locale et du lupus (VANOSSY, SAALFELD), de même que dans la leucoplasie buccale (ROSENBERG). Dans l'hyperhydrose, les lotions ou les pulvérisations pratiquées au niveau des régions atteintes, au moyen d'une solution de baume du Pérou (b. du P. 1, ac. formique 5, hydr. de chloral 5, alcool 84) donneraient des résultats satisfaisants (HEUSNER). Appliqué en nature et surtout mélangé au collodion (1 : 15), le baume du Pérou constitue un excellent remède protectif en cas de rhagades, engelures, crevasses, plaies cutanées, décubitus (KLEIN).

Le baume du Pérou s'administre à l'intérieur de préférence en nature sous forme de capsules; la dose est de 200 mgr. à 1 gr. par prise et de 4 à 6 gr. par jour.

Signalons enfin que le baume du Pérou entre dans la constitution de deux de nos meilleurs irritants cutanés: le † *baume de vie de Hoffmann* (essence de cannelle 5, essence de citron 5, essence de lavande 5, essence de girofles 8, essence de macis 8, baume du Pérou 9, alcool concentré 960) et † l'*Unguentum terebinthinaceum* ou *baume de Locatellus* (III, p. 311).

VI. † Le STYRAX LIQUIDE, fourni par le Liquidambar officinale (Balsamifluée), que l'on sait aujourd'hui être un produit obtenu par une lésion mécanique de l'écorce de cet arbre (MOELLER), n'a plus guère d'importance de nos jours pour le pharmacothérapeute. On trouve dans le styrax divers esters de l'acide cinnamique : esters phénylpropylique, cinnamylique (styracine) et éthylique de l'acide cinnamique, du styrol (éthylbenzol ou cinnamine $C_6 H_5 C_2 H_5$), de l'acide cinnamique, de l'acide benzoïque, etc., sans compter que le styrax est souvent falsifié par addition de colophane (le diterpène $C_{20} H_{32}$). On l'emploie encore parfois, à l'exemple de SMITH et de ULMER, dans le traitement de la gale, bien qu'à ce point de vue il soit bien inférieur au baume de Pérou. A l'intérieur le styrax peut certes, de même que le baume du Pérou, rendre des services comme dessicatif et comme antiseptique, il se prête aussi bien aux applications thérapeutiques que le cinnamate de gaïacol (auquel on a donné le nom de *styracol*), mais c'est un médicament tombé en désuétude. Je puis en dire autant du

VII. BAUME DE TOLU, que CANTANI préférait qualifier de résine, parce qu'à la température ordinaire ce corps est solide, et ne se ramollit que sous l'action d'une douce chaleur. Mais le suc du *Toluifera Balsamum* (Papillonacée, Légumineuse), bien que cristallisant avec facilité, contient des esters benzoyliques de l'acide benzoïque et de l'acide cinnamique, du styrol et du toluol (méthylbenzol $= C_6 H_5 CH_3$), de l'acide benzoïque et de l'acide cinnamique, de sorte que le qualificatif de baume lui convient parfaitement. En inscrivant le baume de tolu parmi les remèdes officinaux, notre Pharmacopée n'a pas eu pour but d'enrichir notre collection de dessicatifs; mais elle désirait mettre sous la main du praticien l'adjuvant chimique qui, dissous dans l'alcool, est si précieux pour la préparation de nos pilules de Blancard.

Dans notre prochaine réunion, Messieurs, nous aurons à nous occuper des antipyrétiques.

SEPTANTE-TROISIÈME CONFÉRENCE.

Antipyrétiques. Antitypiques, antimalariques. Action physiologique de la quinine.

Valeur thérapeutique de l'antipyrèse. Idées erronées concernant les effets nuisibles de la température fébrile. Thermométrie mère de l'antipyrèse. Antipyrèse indiquée seulement en cas de menace d'accidents. Antipyrèse hydriatique préférable à l'antipyrèse chimique.

Propriétés analgésiques des antipyrétiques. Division des antipyrétiques en antitypiques (antimalariques) et antithermiques. Division des antithermiques en antithermiques spécifiques et antithermiques analgésiques. Abaissement de la température dans les intoxications. Rapports entre les antipyrétiques et les antiseptiques (microbicides). Propriétés caractéristiques des antipyrétiques. Actions opposées.

III. E. a. *Antitypiques*, *antimalariques.* Action préventive de ces remèdes. *Ecorce de quinquina.* Alcaloïdes du quinquina, structure chimique de la quinine. *Action physiologique de la quinine.* Absorption aisée des sels de quinine. Propriétés organodécursives. Recherche de la quinine dans l'urine. La quinine ne se modifie pas dans l'organisme. *Action élémentaire des combinaisons de quinine.* Influence sur les microbes, sur les ferments organisés et non organisés, sur la plasmodie de la malaria, sur les leucocytes et leurs processus migrateurs, sur les globules rouges (hémoglobinurie, fièvre mélanurique, hémorrhagies). *Action locale des combinaisons de quinine*; irritation locale, saveur amère. *Action générale après absorption :* abaissement de la température. Influence sur les échanges organiques, la déperdition de calorique, le calibre des vaisseaux, le coeur, les muscles striés. Sensibilité à l'influence de la quinine des centres de perception de la vue et de l'ouïe. Troubles du système nerveux central. Diminution de la sensibilité réflexe. Amaurose comme symptôme d'intoxication quinique. Expériences instituées par Schulz avec de très faibles doses de quinine sur des étudiants bien portants. Effets mortels de la quinine chez l'homme. Idiosyncrasie vis-à-vis de la quinine. Intoxication quinique: exanthème cutané, fièvre, etc. Influence de la quinine sur la sécrétion sudorale, sur le volume de la rate, sur les hémorrhagies, sur l'utérus.

A cinq reprises différentes durant les 14 dernières années la science médicale a inscrit à l'ordre du jour de ses Congrès la valeur des fébrifuges artificiels: tel est le début de l'intéressant ouvrage de Bunzel (1898) sur les remèdes obtenus par synthèse, capables de

combattre la fièvre. BUNZEL se trompe. Ce n'est pas cinq fois mais bien plus. Il ne fait allusion qu'aux Congrès allemands pour la médecine interne et aux grands Congrès internationaux. Sinon il serait arrivé à un chiffre bien plus imposant, car chaque année dans les réunions nationales et internationales de tous les pays la valeur thérapeutique de l'antipyrèse et des divers agents chimiques antipyrétiques fait l'objet de communications et de vives discussions. Or, grâce aux besoins impérieux de la presse médicale de nos jours, ce ne sont pas dans l'espèce „verba quae volant" mais bien „scripta quae manent". Aussi la littérature se rapportant non seulement au traitement de la fièvre et des maladies fébriles mais tout autant aux remèdes antipyrétiques de nos officines est colossale. Ce n'est que durant ce siècle qu'on a réuni ces remèdes, qu'on appelait autrefois fébrifuges sous le nom général d'antipyrétiques. Ce n'est non plus que depuis ce siècle qu'a été mis en vigueur et défendu avec conviction le principe d'après lequel dans les maladies fébriles le danger provient de l'élévation de la température et qui impose au médecin le devoir de ramener par son art cette température élevée à la normale. „La chaleur par elle-même constitue le principal danger dans les fièvres graves" voila comment en 1871—72 dans une de ses leçons s'exprimait l'éminent physiologiste français CLAUDE BERNARD. Son but était entre autres, dans cette leçon, de montrer à la suite de HUCHARD et d'autres que la Cure par l'eau froide, dont l'application est attribuée à LIEBERMEISTER et à BRAND, avait été depuis longtemps déjà pratiquée par divers médecins français, comme JACQUES (1839), WANNER (1849) et d'autres encore. Il aurait pu y ajouter que déjà il y a plus d'un siècle REILL dans sa „Fieberlehre" (ou théorie de la fièvre) avait décrit et discuté ce mode de traitement.

Mais je ne désire pas pour le moment m'arrêter à cette littérature étendue ni à l'histoire de la cure par l'eau froide. Je veux seulement en fait d'antipyrétiques et de traitement de la fièvre défendre encore une fois le point de vue auquel j'ai cru devoir me placer. Vous le connaissez d'ailleurs. Vous savez, comme je vous l'ai exposé de plus près dans la pathologie générale, que l'élévation thermique dans les maladies fébriles ne détermine pas comme telle les troubles du système nerveux central, les troubles de la nutrition parenchymateuse, que même l'accélération de la respiration et du pouls ne peut que pour une très faible part être mise sur son compte. Vous savez que les expériences de LITTEN, qui devraient former la base expérimentale de l'acte d'accusation chargé d'imputer le principal danger des affections fébriles à l'élévation de la température, ne méritent pas la confiance qu'on leur a longtemps accordée. Il semblerait que dans

les expériences consistant à soumettre des animaux durant un temps variable à une température élevée il ait négligé de prendre les soins méticuleux, dont il les faut entourer pour obtenir des résultats irrépréhensibles. Aussi Naunyn a-t-il abouti à une conclusion tout à fait opposée et a-t-il mis en relief, par des expériences instituées avec toutes les précautions minutieuses nécessaires, l'innocuité relative de la température élevée elle-même pour la vie et pour les différentes fonctions organiques. La théorie et la pratique, l'expérience et l'observation clinique nous amènent bien plutôt, vous le savez, à considérer les hauts degrés de température, la chaleur fébrile, comme une réaction de l'organisme contre les agents morbidse qui l'ont envahi et qui sont presque sans exception des agents infectieux, et à voir avec les anciens dans la fièvre un feu purificateur et avec Bilderdijk „une tendance à la guérison et non l'oeuvre du génie de la destruction".

L'antipyrèse systématique n'est pas la fille de l'observation clinique sobre, mais de la thermométrie, appliquée avec tant de talent par Wunderlich, et c'est seulement de parti pris qu'on attribue les résultats favorables de la cure à l'eau froide en premier lieu à l'abaissement de température que ce traitement entraîne. Celui qui dans les affections fébriles continues cherche par des moyens thérapeutiques à abaisser la température court risque de troubler un processus régulateur dont le but est d'affaiblir le pouvoir infectant des bactéries, d'augmenter la vivacité des mouvements amiboïdes des leucocytes et de favoriser la formation des antitoxines. Il vise, dans l'excès de son zèle curateur, à contrecarrer un complexus symptomatique qui, d'après les expériences de Kast, entre autres, procure dans la majorité des cas à l'organisme plus d'avantages que de désavantages, et il néglige l'avertissement que formulait Reill en ces termes: „On ne saurait arrêter une fièvre du type continu." Mais tout adversaire que je me déclare d'une antipyrèse systématique dans les maladies fébriles continues; tout reconnaissant que je suis d'avoir pu comme étudiant, dans un seul et même hôpital et à la même époque, comparer entre elles la valeur de la méthode expectative et celle de la méthode antipyrétique, puisque l'un de mes maîtres appliquait la première dans son service tandis que l'autre était partisan de la seconde; tout heureux que je me sens de voir aujourd'hui à mes côtés comme compagnons de lutte fidèles ceux de mes assistants qui, élevés à d'autres universités, m'étaient arrivés comme partisans convaincus de l'antipyrèse systématique, je n'ai pas cependant des vues assez étroites pour rejeter la méthode antipyrétique „per fas et nefas". Elle est en effet indiquée lorsqu'une hyperpyrexie continue (41° et plus) menace la vie; elle peut répondre à une indication vitale.

Et dans ces cas le premier desideratum est qu'elle rejette absolument tous les moyens capables d'influencer d'une façon fâcheuse les grands centres de la régulation thermique, de la respiration et de la circulation, ou ceux qui ne peuvent produire l'effet thérapeutique voulu qu'en amenant la paralysie ou l'hypofonction de ces centres. Or, comme presque tous les agents chimiques repondent à ce signalement, il est évident que dans de pareilles circonstances les antipyrétiques officinaux doivent céder le pas devant les procédés hydriatiques (fait déjà admis par REILL), qui à côté d'une forte excitation déterminent un rafraichissement manifeste.

Aussi *l'emploi thérapeutique des antipyrétiques chimiques* n'avait-il d'autre but que de faire baisser la température chez des malades atteints d'affections fébriles continues, je n'éprouverais aucun regret à les voir disparaître définitivement de l'arsenal thérapeutique. Dans les cas où l'antipyrèse systématique s'impose, il faut donner la préférence à l'hydrothérapie. Parmi les antipyrétiques chimiques nous comptons cependant une couple de *spécifiques de premier rang*, que nous employons contre deux maladies infectieuses des plus fréquentes, de vrais spécifiques qui répondent à une indication causale, qui opposent une barrière à l'agent pathogène lui-même, et dont la présence dans notre arsenal thérapeutique soutient le courage du médecin dans la lutte difficile contre la maladie et ses symptômes. Parmi les antipyrétiques chimiques nous comptons en outre des remèdes qui possèdent une *action générale tout à fait spécifique contre la douleur*. Par une affinité pour les centres de la sensibilité douloureuse situés dans le système nerveux central, qui a principalement à voir avec leur solubilité dans les graisses et les huiles grasses et dans la lécithine (MEYER, OVERTON), ces remèdes font disparaître d'emblée les douleurs nerveuses, les névralgies. Nous leur donnons, à l'exemple de DUJARDIN-BEAUMETZ, le nom *d'analgésiques*.

Nous ne suivrons toutefois pas la division des antipyrétiques en spécifiques et analgésiques. Comme vous le savez (I, p. 230), nous préférons prendre comme base de la division des fébrifuges les deux formes sous lesquelles les maladies fébriles se présentent. Ces deux formes différentes sont les fièvres périodiques, typiques, ou, plus exactement, rythmiques, dont le prototype est constitué par la malaria, et d'autre part les fièvres non intermittentes, continues. Nous appelons la première série de ces remèdes *antitypiques* (antipériodiques). Vous pouvez hardiment les appeler *antimalariques*, car ils développent une action spécifique contre la malaria. Au contraire, dans les fièvres continues ils ne font tout au plus qu'abaisser momentanément la température. Nous appelons la seconde série *antithermiques*. Tout comme les antitypiques ils se montrent capables d'abaisser la température fébrile dans

les fièvres continues, mais ils sont totalement incapables de combattre le processus malarique. Parmi cette série il existe un groupe doué d'un pouvoir thérapeutique spécifique contre le rhumatisme articulaire aigu. Nous donnons à ce groupe le nom d'*antithermiques spécifiques*, mais nous pourrions tout aussi bien les appeler *antirhumatismaux*. Dans la seconde subdivision des antithermiques nous rangeons les remèdes qui, outre leur pouvoir d'abaisser la température dans les fièvres continues, se distinguent par leur pouvoir antidouloureux à tel point qu'on peut les classer parmi les meilleurs remèdes dont nous disposions contre les névralgies. On les appelle *antithermiques analgésiques*, parce que chez eux les propriétés analgésiques, qui appartiennent à tous les antipyrétiques, sont le plus développées.

De tout ce qui précède vous auriez pu être amenés à conclure que le grand groupe des antipyrétiques comprend tous les agents chimiques capables d'abaisser la température chez l'homme. Ce serait là toutefois une erreur. Toute une série de médicaments, qu'on emploie pour de toutes autres indications thérapeutiques, peuvent produire un abaissement de température. Cette propriété appartient d'ailleurs pour ainsi dire à tous les poisons violents. Le chloroforme comme l'éther, l'alcool comme le chloral, l'aconitine comme l'acide cyanhydrique, la digitale comme l'arsenic et le phosphore, en d'autres termes les anesthésiques aussi bien que les hypnotiques, les narcotiques aussi bien que les sédatifs, les hématokinétiques aussi bien que les altérants peuvent produire dans l'organisme animal des troubles tels qu'il s'en suit nécessairement un abaissement de la température. Mais l'hypothermie qu'on constate dans ce cas est l'expression d'un empoisonnement violent que même le partisan le plus enthousiaste de l'antipyrèse systématique considérerait comme trop dangereux pour le fébricitant. Au contraire chez les vrais antipyrétiques l'affinité pour les centres régulateurs de la chaleur prédomine de telle façon que leur emploi peut produire des effets antipyrétiques sans exposer l'organisme aux dangers susdits. C'est là le trait caractéristique qui les distingue du grand groupe des *neurotiques*, auquel ils appartiennent d'une façon manifeste, parce que tous possèdent des propriétés analgésiques et que pas un d'entre eux n'est dépourvu d'affinité pour diverses parties du système nerveux central. C'est en second lieu la caractéristique par laquelle ils se distinguent des *antiseptiques*, avec lesquels ils ont presque tous de commun la propriété de *tuer les microbes*. Ce n'est pas à dire toutefois que tous les moyens capables de tuer les microbes sont aptes à servir comme antipyrétiques, malgré que durant tout un temps chaque antiseptique nouveau fût recommandé également à

titre d'antipyrétique. Il n'en résulte pas non plus que l'action antipyrétique est un effet secondaire d'une action microbicide primaire, quoiqu'on ne puisse nier qu'une sensibilité spéciale des microbes spécifiques puisse intervenir dans l'effet des antipyrétiques spécifiques.

Le signalement caractéristique des antipyrétiques est et reste toujours la sensibilité spéciale des centres régulateurs de la température vis-à-vis de ces agents chimiques. Cette sensibilité se constate encore, entre autres, par les *actions soi-disant contraires*, c'est-à-dire la provocation de la fièvre chez les individus afébriles. Nous avons décrit ces actions dans la pharmacothérapie générale comme une forme spéciale d'idiosyncrasie (I, p. 144—146). On les observe dans les diverses subdivisions des antipyrétiques, chez les antitypiques aussi bien que chez les antithermiques, chez les remèdes spécifiques aussi bien que chez les antithermiques analgésiques.

Après cette introduction générale, que je n'ai pas voulu trop étendre, je passe à la description des divers groupes antipyrétiques.

III. E. α. ANTITYPIQUES, ANTIPÉRIODIQUES, ANTIMALARIQUES. Mieux encore que le nom d'antitypiques et d'antipériodiques celui d'antimalariques exprime l'effet thérapeutique, qui appartient à ces remèdes, dont *la quinine est le prototype.* Dans les cas de douleurs périodiques ou de fièvres à évolution périodique, qui ne dépendent pas de la malaria (pyémie par ex.), leur effet thérapeutique n'est pas plus grand que celui des autres antipyrétiques et notamment des antithermiques analgésiques. Mais ils sont les remèdes souverains, spécifiques, contre les manifestations périodiques de la malaria, doués d'un pouvoir thérapeutique tout-à-fait unique, c.-à-d. du pouvoir, de guérir la malaria le plus sûrement quand ils circulent dans le milieu intérieur à une époque où il n'y a pas encore question de manifestation de la malaria, où le malade se sent encore tout à fait bien portant et où l'on ne constate pas le moindre symptôme morbide. Leur effet thérapeutique semble donc s'exercer *d'une façon préventive.* Et c'est bien là le cas! Non seulement ils coupent l'accès à venir ou le rendent tout au moins sensiblement plus léger, lorsqu'ils sont pris durant la période afébrile; mais ils se montrent capables, à l'égal de vrais remèdes prophylactiques, de prémunir jusqu'à un certain degré ceux qui n'ont jamais contracté la malaria et qui vont se trouver exposés aux dangers de la contracter (BARDET, SÉZANY, THIN). On n'a pas jusqu'ici constaté pour d'autres remèdes spécifiques une action préventive de cette espèce qui rappelle celle constatée dans les expériences de BRUNTON, et dans l'application des vaccins préservatifs de nos

jours (I, p. 169—170). Nous ne possédons pas jusqu'ici de faits qui démontreraient que le salicylate de soude, le mercure et l'iodure de potassium, employés préventivement, aient empêché l'éclosion des maladies, contre lesquelles on les prescrit avec avantage.

Le *remède antimalarique par excellence* est

III. E. a. I. L'ÉCORCE DE QUINQUINA. CORTEX CHINAE. Cette écorce, qui est connue depuis le milieu du dix-septième siècle, surtout par la guérison de la comtesse DE CHINCHON (polvo de la Condesa, poudre de la Comtesse), a été décrite scientifiquement pour la première fois par CONDAMINE et JOSEPH DE JUSSIEU. Elle est employée comme remède populaire depuis des siècles à Loxa (Pérou). L'écorce de quinquina officinale de notre Pharmacopée est le CINCHONA SUCCIRUBRA (Pav.), qu'on récolte à Java. Elle renferme, à côté d'un peu de fécule et d'oxalate de chaux, des alcaloïdes combinés probablement dans son parenchyme à de l'acide quinique (acide tétraoxybenzoïque C_6 $(OH)_4$ $COOH. H_6$) et à de l'acide tannique, et un glycoside, la *chinovine*, qui sous l'influence des acides dilués se transforme en *acide quinovique* et sucre. Les alcaloïdes en question sont: la *quinine*, l'alcaloïde principal se présentant sous la double forme cristalline et amorphe (la soi-disant *quinoïdine*); l'alcaloïde isomère la *quinidine*, qu'on appelle encore *conchinine*; la *cinchonine* et la *cinchonidine*, la *chinamine* et la *conchinamine*, qui ont entre elles le même rapport que la quinine et la cinchonine. La *structure chimique des alcaloïdes du quinquina* n'est plus aujourd'hui une terre inconnue. Si l'on n'a pas encore réussi jusqu'ici à faire la quinine d'une façon tout à fait synthétique nous pouvons néanmoins réaliser artificiellement cet alcaloïde qui s'emploie sur une si grande échelle et dont la découverte par PELLETIER et CAVENTOU fait époque dans la chimie pharmaceutique et dans la pharmacothérapie. Nous pouvons le réaliser en partant de la cupréine et en partant de la cinchonine. Les rapports de la quinine avec la cupréine (alcaloïde du cinchona cuprea) sont ceux d'un dérivé méthylique (méthylester), [C_{19} H_{22} N_2 O_2 = cupréine, $C_{19} \genfrac{}{}{0pt}{}{H_{21}}{CH_3} N_2 O_2$ = quinine, GRIMAUX et ARNAULD]. Nous pouvons donc appeler la quinine méthylcupréine, mais nous pouvons aussi l'appeler méthyloxycinchonine (C_{19} H_{22} N_2 O = cinchonine, $C_{19} \genfrac{}{}{0pt}{}{H_{21}}{CH_3} N_2 O$ = quinine), comme SKRAUP, entre autres, l'a démontré. Dans la cinchonine les deux atomes de N sont en combinaison tertiaire et en étudiant les produits d'oxydation on peut conclure que cette formule renferme *aussi bien un noyau quinolique qu'un noyau pyridique*. La formule donc de la cinchonine et de la quinine peut être

représentée, d'après Skraup, Rhode et W. von Miller, de la façon suivante :

```
                 H      C—CH3
                  \C         C=H2
     CH2 = CH/  | COH  |
                H2=C       C=H2
                     N
                        CH2          = Cinchonine.
                          \
                           C      C—H
                    H—C        C      C—H
                    H—C        C      C—H
                          N       C
                                  |
                                  H

            CH3
             |
    H        C
     \C              C=H2
CH2=CH        C-OH
    H2=C              C=H2
           H     CH2    H
                   \    |
                    C   C
             H—C      C     C—(OCH3)
Méthyloxycin-  |      ||    |
  chonine.   H—C      C     C—H
 Quinine.         N      C
                         |
                         H
```

Mais ne nous arrêtons pas trop longtemps à la structure chimique. Le point capital, vous le comprendrez facilement par ce qui précède, est que la synthèse complète de la quinine n'est plus qu'une question de temps, que les divers alcaloïdes du quinquina sont liés les uns aux autres par des liens de parenté comme tant d'autres alcaloïdes d'un même simple, en représentant des dérivés méthyliques, vinyliques etc. d'une même substance-mère ; et que *déjà* la chimie synthétique réalise des alcaloïdes quiniques tout à fait nouveaux.

Commençons par l'exposé *du sort dans l'organisme* de la quinine *et de son action*. Malgré que, comme vous le savez déjà, je ne mette pas la quinine sur le même pied que l'écorce de quinquina, cet élément constitutif principal de l'écorce mérite notre préférence dans l'exposition pharmacothérapeutique tant de par ses vertus propres que de par ses éminents services thérapeutiques.

C'est le secret de polichinelle que la quinine cristallisée, malgré ses cristaux magnifiques, n'est pas de la quinine pure et simple et que les produits commerciaux, tout comme la préparation pres-

crite par notre Pharmacopée, renferme 1 à 3°/₀ de cinchonidine. Notre célèbre DE VRIJ n'a cessé de blâmer cette impureté de la préparation officinale au point de vue pharmaceutique, mais pour le pharmacothérapeute elle ne présente que fort peu d'importance, parce que le taux de la cinchonidine reste sensiblement constant. La quinine proprement dite, est, vous le savez, fort peu soluble dans l'eau; les sels de quinine, au contraire, se dissolvent beaucoup plus facilement.

Les solutions de sels de quinine, quelque soit le siège d'application (l'estomac, tissu sous-cutané, rectum, trachée, I, p. 89—101), passent très rapidement dans le sang. En cas d'usage interne l'absorption gastrique s'opère avec une rapidité telle que fort peu de quinine parvienne jusqu'au duodénum. A ce niveau l'absorption pourrait présenter des difficultés, vu que la quinine forme avec les acides biliaires des combinaisons insolubles. Mais un excès de bile redissout aussitôt les sels de quinine précipités, de telle sorte que l'absorption de la quinine dans le duodénum paraît être totale. Aussi ne retrouve-t-on absolument pas trace de quinine dans les fèces de malades ou d'animaux qui ont ingéré ce médicament. Une fois passée dans le sang, la quinine se montre une substance organodécursive par excellence, qui passe rapidement et avant tout par les reins. La quinine peut être éliminée par d'autres sécrétions, comme le prouve, entre autres, son passage dans le lait des nourrices (OUI), cependant on n'a pas encore résolu le point de savoir si elle passe dans la salive et montre ainsi une circulation gastro-salivaire. LEPIDI-CHIOTTI ne parvint par exemple pas à démontrer des traces de quinine dans les quantités abondantes de salive recueillies chez les animaux auxquels il avait administré simultanément de la pilocarpine et de la quinine. D'après d'autres cependant la salive renfermerait dûment de la quinine, après injection intraveineuse de celle-ci.

Pas plus qu'on n'a démontré avec certitude la circulation gastro-salivaire de la quinine il n'y a de raisons pour admettre qu'il existe une circulation hémato-entérique. En effet l'élimination de la quinine par l'urine commence non seulement très tôt après que l'alcaloïde a été introduit dans l'organisme, mais elle est aussi très vite achevée. Si l'on administre une forte dose de quinine en une fois, celle-ci s'élimine généralement en totalité par l'urine au bout de 24 heures (KERNER). Les sels de quinine se conduisent donc d'une façon tout autre que les combinaisons facilement diffusibles, comme les iodures alcalins, les chlorates, etc. . .

Il n'est guère difficile de démontrer la présence de la quinine dans l'urine. On se sert à cet effet des propriétés fluorescentes du sulfate de quinine, qu'on peut encore déceler en solution très diluée.

Mais l'urine renferme toujours des chlorures et la présence des sels halogénés anéantit la fluorescence du sulfate de quinine. Vous pourrez aisément vous en convaincre si à cette solution fortement fluorescente de sulfate de quinine j'ajoute seulement quelques gouttes d'une solution de sel marin. Ceux-ci, en effet, font disparaître sur le champ la fluorescence. Si l'on veut donc rechercher la quinine dans l'urine, on doit avant tout précipiter les chlorures par le nitrate d'argent. Au filtrat qu'on obtient on ajoute de l'acide sulfurique pour faire apparaître le phénomène de la magnifique fluorescence bleue. Il est évident que toute fluorescence bleue ne dépend pas nécessairement de la quinine. Nous reparlerons de ce fait à propos de la phénacétine.

Les sels de quinine passent-ils par l'organisme *sans se modifier*, ou l'organisme leur fait-il subir une transformation déterminée? On n'a pas jusqu'ici fourni de réponse définitive à cette question. Par l'urine passe, d'après KERNER, non seulement de la quinine mais aussi une faible quantité de dihydroxylquinine. Toutefois les expériences de PERSONNE, qui prouvent que toute la quinine est précipitée de l'urine par le tannin, sont en contradiction directe avec le dire de KERNER

En étudiant l'action physiologique des sels de quinine sur l'organisme animal on doit scruter leur action *élémentaire*, *locale* et *générale*.

Des recherches très étendues ont été faites relativement à l'action élémentaire des sels de quinine c.-à-d. à leur action non seulement sur les organismes élémentaires et les éléments figurés organisés, mais aussi sur les ferments non organisés, sur les processus de fermentation, etc. C'est surtout BINZ qui à ce point de vue a rendu de grands services en mettant en relief les *propriétés bactéricides et microbicides* des solutions de quinine non trop diluées. La quinine suffisamment concentrée tue les organismes de la putréfaction, des petits infusoires, des organismes animaux unicellulaires. Il résulte des recherches de MARCUS et PINET que le chlorhydrate de quinine se place entre la salicylate de soude et le phénol dans le tableau des antiseptiques vrais, rangés d'après l'intensité de leur action. Les sels de quinine ne sont pas seulement des agents *antiputrides* mais aussi *antifermentatifs*. Les sels de quinine exercent en effet une action manifestement paralysante sur les ferments non organisés, la ptyaline, la pepsine, la trypsine et la diastase (II, p. 89).

L'action microbicide des sels de quinine entraîne naturellement la question de savoir si les microbes de la malaria, la plasmodie de la malaria, découverte par LAVERAN, et les diverses variétés de cet organisme, sont tués facilement par ces mêmes sels. Dans ce cas toute *l'action antimalarique* des sels de quinine reposerait tout simplement sur leur propriété de *tuer les plas-*

modies malariques qui ont envahi l'organisme. Binz, qui défendait déjà cette idée du temps où le microbe de la malaria était encore totalement inconnu, continue à la défendre aujourd'hui et trouve un appui très sérieux dans les faits recueillis par Mannaberg, Marchiafava, Bignami et d'autres. Ces auteurs virent chez des malades atteints de paludisme après usage de la quinine les plasmodies se transformer au point de perdre leur pouvoir spécifique de prendre certaines matières colorantes et de se fragmenter. Leurs spores, si elles existaient encore, étaient dorénavant incapables de se développer en amibes. Si, en effet, la malaria est due à une invasion du sang par les plasmodies malariques, si la quinine prévient ou guérit la malaria, il en résulte nécessairement que la guérison est basée sur une diminution de vitalité ou sur la destruction des plasmodies, même dans le cas où la quinine ne ferait que rendre le sang et les humeurs organiques impropres au développement des plasmodies de la malaria. Les arguments de Binz ne peuvent donc prouver la justesse de sa thèse que s'il est demontré que la quinine tue d'une façon spécifique et le plus activement les plasmodies. Or, ce fait est loin d'être prouvé. C'est ainsi que dans l'expérience de Rosin, entre autres, les plasmodies parviennent encore à vivre durant 10 heures dans une solution de quinine à 1 sur 5000, tandis que le bleu de méthylène (remède tout à fait inutile d'après un avis tout récent de Michaelow), dilué au titre de 1 sur 10000, arrête presqu' aussitôt tout mouvement actif des plasmodies. Le remède qui tue le plus sûrement les plasmodies n'est pas de ce chef le meilleur antitypique et, comme vous le savez, les parasites intestinaux les plus vulgaires sont loin d'être toujours tués par les agents chimiques, qui ont cependant fait leurs preuves comme vermifuges (I, p. 236). Cependant les recherches de Lo-monaco et Panichi jettent une nouvelle lumière sur la question, en démontrant que l'influence de la quinine se manifeste surtout sur les corpuscules rouges du sang, qui sont envahis par les amibes. La quinine en chasse les amibes et les expose à des conditions préjudiciables à leur vie et à leur développement.

La suspension des *mouvements amiboïdes des leucocytes* sous l'influence de la quinine appartient au même groupe de phénomènes. C'est encore à Binz que revient l'honneur de cette découverte. S'il règne du doute sur le fait de savoir si l'on doit recourir à une solution de 1 : 2800 ou bien de 1 : 4000 (Gelkowski, Scharrenbroich, Kerner) pour amener la paralysie complète des leucocytes, il est incontestable que sous l'influence d'une solution de quinine 1 : 4000 l'émigration et la diapédèse des leucocytes, telles qu'on les observe dans l'expérience bien connue de Cohnheim sur

le mésentère de la grenouille, déviennent minimales, tandis que les leucocytes sont tués d'une façon absolue par des concentrations plus fortes. Si l'on ajoute à cela que la quinine contrecarre ou suspend totalement (HOFFMANN) le processus synthétique, de par lequel dans le rein tenu en vie par une circulation artificielle le glycocolle et l'acide benzoïque se combinent pour former de l'acide hippurique, on comprendra aisément qu'on en est arrivé à faire de la quinine un poison protoplasmique. Or, cette thèse se justifie à condition qu'on n'oublie pas qu'il existe encore toute une autre série d'alcaloïdes, pour ne pas parler des sels métalliques, alcalins, etc., qui surpasseraient à ce sujet la quinine.

On doit aussi ranger parmi les actions élémentaires de la quinine *son influence sur les corpuscules rouges du sang et sur le sang dans sa totalité.* BINZ et son école ont fait ressortir que la quinine contrecarre la réduction de l'ozone, la production post mortem des acides, la réduction à haute température de l'oxyhémoglobine, etc. et ils attribuaient ces phénomènes au pouvoir antiseptique de l'alcaloïde. Mais d'un autre côté de nombreuses observations faites chez l'homme plaident en faveur d'une action délétère de la quinine sur les globules rouges du sang et les recherches de LO MONACO et PANICHI, dont nous venons de parler à propos des plasmodies de la malaria sont en parfait accord avec ce fait. J'hésite cependant à expliquer par une destruction des hématies l'hémoglobinémie, l'hémoglobinurie et même l'urine jaune foncée ou noire qu'on observe dans la fièvre noire „Schwarzwasserfieber" (BACELLI, DE ROBERTI, TOMASELLI, CORRE, GRECEO, KANELLIS). Tout d'abord on ne saurait conclure de l'hémoglobinurie etc. à l'hémoglobinémie, à moins qu'on n'ait acquis la conviction que l'urine elle-même est incapable de dissoudre des corpuscules rouges du sang. D'ailleurs, quoique propre aux patients atteints de malaria qui font usage de quinine, l'hémoglobinurie n'en est pas moins très rare (KOHLBRUGGE) et la fièvre noire guérit par l'administration de la quinine (DE BOSE). Il en résulte que la condition „sine qua non" ne se trouve pas seulement dans la combinaison des effets de la quinine et de la malaria; mais qu'un troisième facteur encore inconnu y doit intervenir (MURRI). Du reste, une dissolution intrasanguine des globules rouges sous l'empire de la quinine paraît inadmissible, car celle-ci ne modifie guère l'isotonie du plasma sanguin et en tout cas elle ne l'abaisse pas (CUTORE). Enfin comme parmi les symptômes de l'empoisonnement quinique on constate des hémorrhagies dans divers organes, on ne peut recuser l'interprétation de tous les phénomènes par une hémorrhagie rénale, se produisant dans une urine hypotonique, renfermant trop peu de Cl. Or ce dernier phénomène peut très bien se produire à une période déterminée de l'accès malarique (MORACZEWSKI).

Je ne tenterai pas d'expliquer le processus intime de ces actions élémentaires. Avant d'y pouvoir songer, il faudra reprendre beaucoup d'expériences faites jadis, y compris celles de ROSSBACH relatives à l'abaissement du point de coagulation par la chaleur des albumines sous l'influence des sels de quinine et d'autres alcaloïdes, à la lumière des doctrines de la physico-chimie concernant les solutions salines et les processus moléculaires et de dissociation qui s'y passent.

Les processus moléculaires interviennent naturellement aussi dans *l'action* soidisant locale des sels de quinine. Les observations, que nous connaissons à l'heure actuelle, nous apprennent que les sels de quinine qui exigent un acide pour se dissoudre ou qui ne se dissolvent pas entièrement à la température du corps. se distinguent par ex. dans l'administration sous-cutanée par une action irritante, inflammatoire. Mais si l'on emploie des solutions salines parfaitement neutres, qui ne se modifient pas à la température du corps, on n'observera localement qu'un effet irritant minime, si l'injection est bien poussée avec précaution dans le tissu cellulaire sous-cutané. Toutefois les injections hypodermiques même de solutions neutres de sels de quinine ne sont jamais, au point de vue de l'irritation, de l'inflammation, d'une innocuité absolue.

En cas d'*administration interne* de ces sels il se développe une irritation locale des terminaisons des nerfs gustatifs, qui éveille aussitôt l'attention. Presque tous ont une saveur excessivement amère. Au point de vue de l'amertume le chlorhydrate et le sulfate de quinine tiennent le milieu entre les amers vrais et la bile et peuvent être mis au même rang que le condurango (II, p. 96). La quinine provoque donc, comme un véritable amer, par voie réflexe une exagération de la sécrétion salivaire et au niveau de l'estomac de fait l'office d'amer. Elle favorise la péristaltique de cet organe et du canal intestinal; mais cette propriété n'appartient qu'aux faibles doses; les fortes doses, au contraire, grâce à leur pouvoir antiseptique, troublent à un haut degré les processus digestifs, surtout la peptonisation (II, 91).

L'action *éloignée*, *générale*, des sels de quinine montre que ce sont des agents chimiques pour lesquels *le système nerveux central* possède une affinité toute spéciale. Les fortes doses abaissent, chez l'animal et chez l'homme normaux, la *température*, mais cet effet s'accompagne de symptômes d'intoxication qui sont fréquemment très intenses. L'abaissement thermique par la quinine chez l'homme normal s'accompagne d'une indisposition marquée tandis que dans les affections fébriles les doses faibles produisent déjà un abaissement de température prononcée sans qu'elles occasionnent un trouble sérieux de l'état général. Vous êtes ici encore une fois devant un exemple éloquent de la différence entre l'effet physiologique et

l'effet thérapeutique. La température chez l'homme normal n'est pas le moins du monde influencée par des doses qui font baisser la température du fébricitant. Et si par hasard chez des individus très sensibles la température se montre influencée, la réaction se produit dans un sens inverse et la température s'élève d'une façon manifeste au lieu de s'abaisser (*action contraire*). Il résulte de ces données que la différence entre l'effet physiologique et l'effet thérapeutique ne trouve sa cause que dans *la sensibilité exagérée des centres régulateurs du calorique* chez les individus atteints d'affections fébriles continues — car il ne s'agit pour le moment que de ceux-là. Mais une autre question s'y joint immédiatement. L'abaissement de température provoquée par la quinine dépend-il d'une diminution de la production ou d'une augmentation de perte du calorique? Les auteurs répondent d'une façon unanime à cette question que la quinine diminue la production de calorique, notamment la combustion de l'albumine. Une série d'observateurs: Boeck, Arntz, Kerner, Prior et plus tard von Noorden, Züntz, Gottlieb, Kumagawa et d'autres, virent pendant l'usage de la quinine l'urée émise par l'urine des 24 heures diminuer d'une façon sensible, tant chez l'homme que chez l'animal se trouvant en équilibre d'azote. Nous désignons ici par usage l'usage interne. Mais, administrée ainsi, la quinine peut développer une action antiseptique, c.-à-d. réduire d'une façon sensible l'influence des ferments digestifs de l'albumine. La réduction des échanges pourrait dans ce cas devoir être simplement attribuée à la difficulté d'assimilation due à une digestion incomplète. Cependant les dosages de l'azote des matières fécales démontrent que ce n'est pas ou du moins pas toujours le cas. On peut donc admettre, que l'hypothèse de von Noorden et Zuntz, entre autres, a sa raison d'être. D'après ces auteurs, laquinine déterminerait une modification directe des échanges intracellulaires par suite de la paralysie d'une fonction spécifique liée à la désassimilation de l'albumine.

Ranke et Kerner ont établi depuis plusieurs années, et Kumagawa a récemment confirmé ce fait, que la diminution de la production de l'urée (Oppenheim seul trouva une augmentation) s'accompagne d'une diminution importante de la teneur d'acide urique dans l'urine. L'acide urique baisse d'une façon relativement plus prononcée que l'urée. On songe ici involontairement à l'influence paralysante exercée par la quinine sur les leucocytes et au rapport, mis en relief par toutes les recherches de ces derniers temps, entre les leucocytes (et la nucléine) d'une part et les bases alloxuriques (et l'acide urique) d'autre part. Ajoutons à cela le résultat des expériences de Lépine et aussi celles de Cavazzani, dans lesquelles sous l'influence de la quinine la teneur du foie en glycogène et la trans-

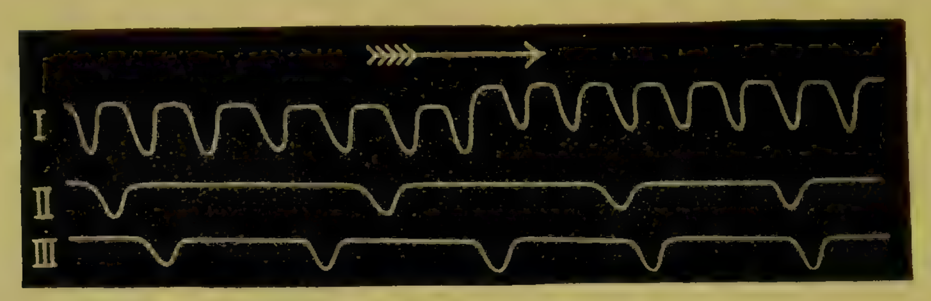
formation du glycogène en sucre diminuèrent, et nous serons autorisés à attribuer l'abaissement thermique produit par la quinine chez l'homme fébricitant à la réduction des échanges, à la *diminution de production du calorique.* Mais résulte-t-il de là, comme prétendent quelques auteurs, que la *perte de calorique* n'intervient en aucune façon dans l'abaissement de la température déterminé par la quinine? On peut a priori dans cette branche de la science de la vie, qui s'occupe de l'action physiologique des médicaments, considérer comme suspecte toute théorie exclusiviste. Et „dans l'espèce" une théorie aussi rigoureuse ne me semble pas seulement suspecte, mais elle est totalement insoutenable. Il n'entre pas dans mes vues de vous fatiguer par l'exposé de l'immense littérature concernant l'influence de la quinine sur le calibre des vaisseaux et sur la pression sanguine; toutefois les expérimentateurs anciens et modernes (BRIQUET, CERNA, EULENBURG), et je ne puis pas oublier de citer parmi ce nombre mon collègue KUHN (qui étant candidat en médecine obtint à l'Université de Leyde la médaille d'or pour ses recherches sur l'action physiologique de la quinine), ont vu se produire d'une façon indubitable sous l'influence de la quinine la dilatation des vaisseaux périphériques et la diminution de la pression sanguine. Cette dilatation vasculaire est produite même par des doses auxquelles le coeur ne se montre que très peu sensible. Aussi PALDROCK, se basant sur ses propres observations, que vous vous rappelez probablement encore (III, 75), range-t-il parmi les angioplégiques périphériques tous les antipyrétiques et notamment la quinine, qu'il a étudiée à ce point de vue d'une façon toute spéciale. Or la dilatation des vaisseaux périphériques signifie jusqu'à un certain degré la même chose qu'augmentation de la perte du calorique. Donc *l'abaissement de la température après usage de quinine* peut être attribué pour une certaine part à *l'augmentation de perte de calorique.*

C'est de propos délibéré que j'ai fait ressortir que la quinine abaisse la tension sanguine déjà à des doses qui n'influencent encore que peu ou pas le coeur. L'effet de l'abaissement de la pression sanguine est donc entièrement autonome. Il est indépendant d'une façon absolue de l'action paralysante cardiaque (SANTESSON), malgré que la paralysie cardiaque doive nécessairement préjudicier la pression sanguine, la température et les échanges organiques.

Chez les mammifères la *paralysie cardiaque* ne survient qu'après usage de très fortes doses. En général le coeur n'est guère influencé par les doses thérapeutiques, et KUHN ne vit survenir la paralysie cardiaque chez le chien qu'après injection directe de la quinine dans le sang ventriculaire. C'est surtout le coeur isolé du mammifère (HEDBOM) et de la grenouille qui se prête à démontrer l'action

paralysante de la quinine sur le muscle cardiaque. Un regard jeté sur les tracés (fig. XXIII) des contractions d'un coeur de grenouille vous montre que la quinine diminue le nombre des con-

Fig. XXIII.
Quinine et coeur isolé de grenouille.



I. Contractions normales, immédiatement avant le passage du sang contenant de la quinine (hydrobromate 1 : 16666). II. 46′ après passage du sang contenant la quinine. III. 16′58 après remplacement du sang contemant de la quinine par du sang normal.

tractions dans l'unité de temps, l'intensité de la contraction isolée, qu'elle raccourcit la durée de la systole, augmente celle de la diastole. L'on comprend donc aisément que la quinine arrête le coeur en diastole.

A fortes doses la quinine représente donc un cardioplégique dans le sens strict du mot. Aussi Talma vit-il chez le chien sous l'influence de ces doses se produire la dilatation des cavités cardiaques qui se manifestèrent à l'auscultation par des souffles évidents. La quinine est, vous le savez déjà (III, p. 41, 42) l'antagoniste naturel et réciproque de la digitaline. Mais lorsqu'il s'agit d'obtenir un effet antimalarique et antipyrétique cette sensibilité du muscle cardiaque qui survient seulement après des doses fortes n'a pas plus d'importance que la plus grande difficulté de contraction qu'éprouvent en général tous les muscles striés sous l'influence de cet alcaloïde. La contraction du muscle empoisonné par la quinine a une durée longue non pas parce qu'il se passe tant de temps avant que la courbe de contraction atteigne son acmé (cette marche est au contraire relativement normale), mais parce que le muscle ne se relâche que d'une manière excessivement lente, c'est-à-dire que le segment descendant de la courbe met tant de temps à atteindre la ligne des abscisses. Cette contraction rappelle sous bien des rapports celle des muscles empoisonnés par la *vératrine*, sur laquelle nous aurons à revenir.

Je ne puis pas prétendre avoir procédé jusqu'ici dans l'exposé de l'action physiologique de la quinine d'une façon systématique. Nous en sommes déjà arrivés aux muscles striés et nous avons à peine dit un mot du changement fonctionnel que subit le système nerveux central sous l'influence de la quinine. Ce n'est pas tout

à fait sans motif que j'ai procédé ainsi. Il nous importe surtout de mettre en paralelle l'action physiologique et l'effet thérapeutique. Dans cet ordre d'idées, il fallait essayer avant tout de fournir l'explication de l'effet antimalarique et antipyrétique par les propriétés antiseptiques, microbicides, antidéperditrices et dilatatrices vasculaires. Mais maintenant que cette tâche est finie, il est temps de nous occuper plus spécialement de l'action de la quinine sur le système nerveux central.

Il faut signaler avant tous les *changements* bien connus qui s'opèrent *dans les centres de perception de la vue et de l'ouïe*, s'accompagnant de *vertiges*, *de nausées*, *de vomissements*, *de surdité*, *d'états voisins du collapsus*, *de somnolence*, d'inconscience. Ces phénomènes nous autorisent d'autant plus à parler d'une *ivresse quinique*, que l'on peut observer aussi ça et là des états d'excitation, des hallucinations, du délire, de la manie transitoire, des troubles psychiques, tels qu'on les observe après l'abus de l'alcool. On a signalé, parmi les phénomènes d'intoxication, de la somnolence, des dysesthésies, même quelquefois des anesthésies, à côté de contractions fibrillaires des muscles, de véritables tremblements et crampes (Lewin). Il est donc hors de doute que l'écorce cérébrale est également sensible à l'influence de la quinine, mais ce qui caractérise cet agent chimique au point de vue de son action parmi tous les autres neurotiques encéphaliques c'est avant tout son affinité particulière pour les appareils de perception visuelle et auditive. On a signalé depuis de longues années comme conséquences de l'emploi de la quinine les *mouches volantes*, la *chromatopsie*, le *daltonisme* et même *la vraie amaurose*, et l'on trouve fréquemment dans la littérature des dernières années des cas où l'usage de la quinine provoqua une amaurose qui dura des semaines et même des mois (Pische, Roberts, Browne, Straub). Il n'est pas rare d'observer des pupilles dilatées, immobiles, et l'on donne dans la majorité des cas comme base objective à l'amaurose une forte ischémie des vaisseaux de la rétine. Mais l'ouie est encore plus sensible que l'oeil. Parmi les phénomènes les plus constants figurent les *bourdonnements d'oreilles*, et bien des fois il constitue le seul phénomène de l'intoxication quinique. Les bourdonnements d'oreilles peuvent se transformer en surdité complète. Et comme cause objective de ce double phénomène, tant chez l'homme que chez l'animal, on trouve des hémorrhagies et des processus inflammatoires de la membrane du tympan et du limaçon (Kirchner, Grunert, Sikkel).

C'est ici, à mon avis, l'endroit le plus opportun pour nous occuper de la série d'expériences tentées par un certain nombre de jeunes gens bien portants (étudiants) sous la direction du Prof. H. Schulz. Ils

prirent durant plusieurs semaines consécutives tous les jours de très faibles doses de quinine. Vous le savez déjà, SCHULZ a remis en honneur, également en ce qui regarde le fer (II, 462) et l'acide phosphorique, la méthode décrite par HAHNEMANN, dans son „Essai d'une matière médicale épurée", qui consiste à expérimenter *chez l'homme sain* avec de petites doses longtemps continuées de certains médicaments afin de se faire ainsi une idée de leur action physiologique. SCHULZ a su éviter les écueils où HAHNEMANN s'est perdu pour de bon, et ses observations ont un caractère strictement objectif qui leur assure, à mon avis, une grande valeur pour la pharmacothérapie. Dans les conditions connues l'usage de la quinine amène toujours chez l'homme sain une *modification de la fréquence du pouls*, soit une accélération du pouls dans 8 cas sur 10 et un ralentissement dans 2 cas. Il existe en outre des phénomènes *d'abaissement du tonus vasculaire*, *d'oedème de la face et d'injection des conjonctives.* Il faut signaler encore une série de changements caractéristiques du côté du système nerveux, une sensation indéterminée de pression céphalique et de lourdeur de tête, de la dépression, de l'indifférence, une fatigue générale, une humeur irritable, des rêves anxieux et épouvantables, un dégoût de tout travail, une diminution de résistancé vis-à-vis de la bière et du tabac et une répugnance à prendre encore de la quinine. Des bourdonnements d'oreilles manifestes mais non intenses, des mouches volantes, de la lourdeur des paupières, dans la plupart des cas des névralgies légères dans la domaine du trijumeau, des démangeaisons cutanées sans exanthème caractérisé, des troubles digestifs rappelant d'abord l'irritation de la muqueuse gastrique puis le catarrhe de l'estomac, tous ces phénomènes vinrent compléter le tableau morbide *où l'abaissement thermique fasait absolument défaut.* SCHULZ rapporte tous les symptômes à de l'hyperémie de certaines régions, à des changements dans la distribution du sang et dans la circulation, mais cette opinion me semble trop absolue. Tous ces symptômes disparaissent rapidement sans laisser la moindre trace, quand on cesse l'emploi de la quinine.

Il n'a été question jusqu'ici que de faibles doses, mais si l'on expérimente, spécialement chez l'animal, avec *des doses plus fortes*, il se produit un état de paralysie, basé sur la diminution et même sur *la perte de l'excitabilité réflexe.* On peut d'ailleurs démontrer d'une manière très instructive cette dépression de la réflectivité chez la grenouille. Il suffit d'injecter une solution de quinine chez un animal qui présente le tétanos strychnique pour le faire disparaître. Nous ne nous étonnerons donc pas du fait que chez l'animal l'administration de doses modérément grandes provoque assez souvent la mort. Chez l'homme également, si nous en

croyons la littérature ancienne et moderne (Husemann, Taussig, Baills) l'emploi de la quinine, tant chez les jeunes enfants que chez l'adulte, — par ex. après usage de 1700 mgr. en prises de 120 mgr. — a provoqué plus d'une fois un empoisonnement mortel.

Même à dose médicinale, l'emploi de ce remède produit tout aussi souvent et même plus souvent, une série de symptômes d'intoxication, dont nous avons déjà fait mention à propos de l'*idiosyncrasie* (I, 145—146) et qu'on peut le mieux intituler du nom de *cinchonisme*. On ne peut pas se méprendre sur le sens de mes paroles quand je dis fréquemment, tout aussi souvent etc... Le nombre des cas d'intoxication quinique suivie d'issue mortelle s'efface devant les cas innombrables où la quinine a eu un effet avantageux. Et le nombre de cas oû se sont manifestés le cinchonisme ou les phénomènes d'idiosyncrasie particulière, quoique plus nombreux que ceux à issue mortelle, est souvent relativement si minime que dans les épidémies de malaria on peut prescrire la quinine jour par jour sans en observer un cas bien authentique. Il n'en est pas moins nécessaire d'être toujours sur ses gardes et de ne pas causer un malheur en ne reconnaissant pas ou en n'estimant pas à sa valeur un cas de cinchonisme. Le phénomène le plus caractéristique du cinchonisme est constitué par l'*exanthème cutané*. Le plus souvent il s'agit d'un exanthème scarlatiniforme, qui affecte une ressemblance parfaite avec celui de la scarlatine, qui rappelle rarement la rougeole; mais on constate aussi d'autres érythèmes, de la dermatite érysipéloïde et gangréneuse, de l'érythème exsudatif multiforme, de l'urticaire, de l'eczéma, du pemphigus et des éruptions hémorrhagiques (pétéchiales) et même rarement pustuleuses, varioloïdes (Allen). L'éruption s'accompagne presque constamment de démangeaisons (on constate même déjà des démangeaisons après usage de faibles doses) et fréquemment aussi d'une élévation rapide de la température. Celle-ci peut atteindre 39,7 mais ne s'élève en général pas jusqu'à ce niveau. Cette atteinte fébrile, à laquelle s'ajoutent parfois des *phénomènes d'inflammation de la muqueuse buccale et du voile du palais*, des *nausées* et de la *dépression*, et à laquelle fait généralement suite une desquamation cutanée manifeste sous forme de lambeaux, peut en imposer pour une scarlatine. Je fus un jour appelé en consultation chez une dame, qui se prétendait atteinte pour la quatrième fois en deux ans de scarlatine. Or elle n'avait qu'une simple idiosyncrasie vis-à-vis de la quinine, qui n'avait pas été reconnue par son médecin. Nous avons déjà antérieurement recherché les causes de cette idiosyncrasie individuelle dans une sensibilité exceptionnelle de la peau et des muqueuses vis-à-vis de la quinine et dans le fait que ce corps s'élimine par la peau.

Cette idiosyncrasie n'est jamais à mon avis tout à fait absolue; elle dépend de la dose, et même chez l'individu le plus sensible on arrive à déterminer, quelles sont les doses dépourvues de cet effet désagréable, quoique l'on comprenne que cet individu ne se sente pas très disposé à faire dans ce sens de l'auto-expérimentation. On semble rarement avoir observé des cas où cette idiosyncrasie a disparu. Elle est le plus souvent congénitale (quelquefois héréditaire), mais elle peut aussi s'acquérir en ce sens que des personnes qui auparavant supportaient très bien la quinine, montrent plus tard vis-à-vis de ce corps une l'idiosyncrasie bien caractérisée.

Nous ne savons pas encore pour ce moment fournir une explication détaillée de ces phénomènes. On ne pourra tenter cette interprétation que quand nous connaîtrons les formes sous lesquelles les solutions de quinine passent du sang dans les divers émonctoires et les circonstances qui leur font acquérir chez certains individus des effets irritants locaux, analogues à ceux qu'on observe pour les iodures alcalins et quelques autres sels métalliques.

Il nous faut encore signaler certains faits particuliers qui ont rapport à l'action physiologique de la quinine. Et d'abord le fait que la quinine, bien que son élimination par la peau soit probable, doit être considérée comme un *antisudoral* et ensuite que, malgré qu'elle passe dans l'urine, elle ne possède pas d'effet diurétique. Signalons encore le fait que d'après certains auteurs la quinine, même chez les animaux normaux, réduit le volume de la rate (Kerner). Enfin mentionnons l'influence *hémorrhagique* remarquable de la quinine. L'usage de la quinine provoque, quoique rarement, non seulement des hémorrhagies cutanées, mais des épistaxis, de l'hémoptysie, des hémorrhagies gingivales (Montgomery); de l'hémorrhagie des intestins, de l'hématurie. Chez les femmes, notamment celles qui travaillent dans les fabriques de quinine, se produisent des ménorrhagies; des avortements, etc... Toute une série d'expériences anciennes et des observations cliniques récentes prouvent la sensibilité extrême de la matrice vis-à-vis de la quinine (Coronillas, Baldwin, Bennet). Aussi ce remède semble-t-il attirer de plus en plus l'attention comme ocytocique et ecbolique (Henry, Mackness).

SEPTANTE-QUATRIÈME CONFÉRENCE.

Antitypiques, Antimalariques. Usage thérapeutique et modes d'administration de l'écorce de quinquina et de ses alcaloïdes. Succédanés du quinquina et de la quinine.

Usage thérapeutique. Quinine comme antitypique, antimalarique, analgétique et antinervin, tonique et amer, antipyrétique, etc.

Écorce de quinquina surtout comme tonique-amer; quinine surtout comme antitypique et analgétique.

Modes d'administration. I. Écorce de quinquina. Décoction de quinquina. Poudre d'écorce de quinquina. Extrait de quinquina. Extrait fluide de quinquina. Teinture de quinquina. Teinture composée de quinquina. Vin de quinquina.

Modes d'administration des sels de quinine. Modes d'administration des sels de quinine au point de vue de la dose, de l'époque et du lieu, pour couper un accès de fièvre intermittente. On recourt de préférence à des solutions pour la voie gastrique. Avantages de l'eau gazeuse dans l'administration de la quinine. Valeur de l'euquinine (éthylcarbonate de quinine). II. *Sulfate de quinine.* III. *Chlorhydrate de quinine.* IV. *Bromhydrate de quinine.* Chloro-hydrosulfate (sulfomuriate) de quinine. Addition d'antipyrine pour augmenter la solubilité des sels de quinine. Quinopyrine. V. *Tannate de quinine* et son emploi dans la malaria, la diarrhée colliquative, etc. Bichlorhydrate de quinine. Valérianate de quinine. Citrate quinoferrique et quino-chlorure de fer.

Quinine amorphe et son emploi. *Cinchona fébrifuge ou Quinetum* VI. *Sulfate de cinchonine.* Cas d'empoisonnement par l'usage de ce dernier. Emploi des sels de quinidine. Alcaloïdes artificiels du quinquina.

Succédanés du quinquina et de la quinine. Bébéérine, Berbérine, Pipérine, Salicine. VII. *Feuilles d'eucalyptus globulus et eucalyptol.* Teinture d'eucalyptus. Écorce de Dita. Helianthus annuus. Écorce de Pambotano. Curarine. Tinospora cordifolia.

Usage thérapeutique de l'écorce de quinquina et de la quinine. Nous avons déjà étudié le point de savoir (III, 324) si l'effet clinique principal des sels de quinine, c.-à-d. leur action spécifique sur la malaria, peut et doit être attribué exclusivement à l'influence de cet agent chimique sur le parasite de la malaria. On n'a pas prouvé jusqu'ici qu'une solution de quinine de 1 sur 5000 à 20000 (pour les 5 kilos du sang d'un adulte cette concen-

tration n'est atteinte que s'il circule à un moment donné dans le sang 1 gr. à 250 mgr. de quinine, ce qui n'est presque jamais le cas) est capable de tuer les plasmodies de la malaria ou d'arrêter leur développement. Et même si, comme l'ont prétendu tout récemment Lo monaco et Panichi, toute cette action ne consiste qu'à déloger la plasmodie du corpuscule rouge du sang, il n'en est pas moins vrai que, d'après les expériences de ces auteurs, il faut pour la réaliser une concentration de 1 sur 1500. Cependant il est encore beaucoup moins raisonnable d'attribuer l'action spécifique antimalarique de ces sels à leurs effets sur le centre thermogène, sur les échanges organiques, sur le système nerveux central. Aussi, quant à moi, je me sens tenté de voir dans les sels de quinine des antagonistes véritables du poison malarique, mais émettre pareille hypothèse n'est guère que se payer de mots, aussi longtemps que nous ignorons la nature du poison malarique lui-même

Les services rendus par les sels de quinine comme spécifiques contre la malaria sont immenses; et la certitude avec laquelle la guérison s'opère, ne se retrouve au même degré que pour fort peu de médicaments. A l'époque où la plasmodie de la malaria était encore inconnue et que le diagnostic malaria ne dépendait pas encore comme aujourd'hui de la démonstration de la présence dans le sang de la plasmodie malarienne, ces propriétés spécifiques ont plus d'une fois obscurci les autres propriétés thérapeutiques de la quinine. Lorsqu'un malade, jadis surtout (car depuis une vingtaine d'années malgré notre climat marécageux la malaria devient chez nous de plus en plus rare) faisait valoir toute espèce de souffrances vagues: tressaillements le long du dos et quelquefois des frissonnements, sans qu'il fut question de fièvre véritable, se caractérisant extérieurement par de la pâleur mortelle suivie de transpirations intenses; lorsqu'un tel malade avait, au dire du peuple, de la *fièvre interne* et que le médecin voyait disparaître tous ces phénomènes par l'usage de la quinine, on posait le diagnostic malaria. Le principe: „ex juvantibus et nocentibus fiat diagnosis" appliqué à la quinine conduisait à la conclusion: tout ce qui guérit par la quinine appartient à la malaria. Impossible de dire combien de fois l'on admettait l'existence d'une fièvre intermittente larvée ou de malaria là où il s'agissait de névralgies tout à fait ordinaires à marche typique, simplement parce que la quinine faisait disparaître les douleurs. Toutefois déjà Mitscherlich savait que la quinine *peut calmer les douleurs* même dans les affections qui ne dépendent pas de la malaria. Mais il avait si peu de confiance dans cette action analgétique qu'il regardait le résultat comme douteux et qu'il n'en autorisait l'emploi qu'à titre d'essai. Eh bien! la quinine est *un analgétique*

et antinévralgique de premier ordre. Et déjà bien avant que la plasmodie de la malaria fut découverte ou qu'il fut question des nouveaux antithermiques analgétiques, mes propres observations m'avaient conduit à cette conclusion. Je vis en effet à chaque moment des prosopalgies, qui n'étaient autres que des névralgies réflexes mais qu'avec ma sagesse d'écolier je traitais comme des phénomènes larvés de la malaria, céder devant la quinine, mais aussitôt récidiver jusqu'à ce qu'enfin par un examen détaillé de la bouche j'eusse trouvé la „causa malorum" dans une dent cariée et que l'extraction de cette dernière guérit définitivement mon malade. On reconnaît aujourd'hui d'une façon unanime l'effet analgétique de la quinine (HAYEM), et ce dernier de même que l'effet spécialement calmant, sédatif, de l'alcaloïde légitime son usage dans les névralgies de tout genre et dans une série d'états nerveux, par ex. le *mal de Ménière* (CHARCOT), la *coqueluche* (UNRUH, MONTI, BARON, HOUSER, FISCHER, LAUBINGER et d'autres), la *sciatique* (DUCHENNE), le *mal de mer* (RICHET), l'*hystérie* (CASCINI), la *chorée* (WOOD), l'*énurèse nocturne* (POTT).

Cette dissipation des douleurs et des sensations anormales au niveau du système nerveux central explique en partie l'effet thérapeutique spécial que nos prédécesseurs ont depuis longtemps désigné sous le nom de *tonique*, *roborant*. Ce nom nous ramène au beau milieu de la doctrine pathologique solidaire. Les remèdes toniques sont ceux, dit encore MITSCHERLICH, qui condensent les tissus et les organes et qui rendent les fibres plus dures, plus fortes. Si nous nous en tenons à la dernière partie de la définition, nous ne pouvons guère parler de toniques que là où il s'agit d'une influence tonifiante des médicaments sur les fibres musculaires striées ou lisses: cardiotoniques, angiotoniques. Il n'y a en effet que les muscles qui se caractérisent au point de vue physiologique par un degré moyen de tonus (dureté ou contraction), que nous sommes capables d'augmenter par des médicaments. Ce terme ne peut s'appliquer plus longtemps à d'autres organes ou tissus. Et cependant on semble ne pas vouloir y renoncer et on applique „indiscriminatim" ce mot à tous les amers digestifs, aux hématiques, aux altérants, dont l'emploi vise l'*amélioration des processus assimilateurs, des échanges organiques* et l'*augmentation du pouvoir de résistance de tout l'organisme*, du système nerveux central et des organes qui en dépendent. L'effet soi-disant tonique du quinquina et de la quinine se fonde en second lieu sur ses *propriétés d'amer*. Le quinquina est un de nos meilleurs digestifs amers et son action stimulante de l'appétit et des fonctions de l'appareil digestif combinée à son action analgétique, antinerveuse font de la potion au quinquina la boisson que notre population indigente d'Amsterdam a regardé et regarde

encore comme la boisson fortifiante par excellence. Certains auteurs attribuent aussi aux sels de quinine *un effet cardiotonique* et les considèrent comme des „stimulants cardiaques" (HARE). Vous savez de quel effet excellent ils sont capables quand on les combine à la digitale (III, p. 41), mais donnés seuls ils n'agissent que très indirectement comme irritant cardiaque.

Une quatrième indication thérapeutique git dans *l'effet antipyrétique* exercé dans les fièvres continues. En même temps c'est son *action antiseptique* (la plupart des fièvres continues, sinon toutes, sont en effet des processus infectieux) qui demande toute notre attention. Des cas de fièvre typhoïde et de typhus exanthématique, d'influenza, de fièvre puerpérale, de choléra nostras et de choléra infantile (BEMJACKI, CHANTEMESSE, GRAESER, FILATOW, HABERWALD et d'autres) ont été traités avec ou sans quinine et la malade a guéri ou succombé. A mon avis, on n'a pas prouvé jusqu'ici que l'abaissement thermique déterminé par la quinine favorise ou accélère la guérison. *Dans les cas légers la méthode expectative doit encore toujours avoir le pas sur la méthode antipyrétique, et dans les cas graves l'antipyrèse hydriatique doit être préférée sans restriction à l'antipyrèse médicamenteuse.* Il n'existe qu'une seule fièvre du type continu où j'attendrais quelque chose de la quinine (et j'ai pu jadis vérifier le fait) à cause de son effet analgétique, notamment *le rhumatisme articulaire aigu.* Mais aujourd'hui que nous possédons dans le salicylate de soude un spécifique excellent contre cette maladie infectieuse, il est évident que la quinine a perdu ici toute sa valeur.

Vous comprendrez aisément qu'on a employé aussi la quinine comme antiseptique dans le traitement des plaies (ALFÖLDI), mais je ne pourrais vous engager à imiter cet exemple. Je pose la même réserve pour son emploi dans le *diabète sucré*, malgré que cette indication *paraisse* très rationnelle (ODIN, ROBIN), au point de vue physiologique, vu l'influence que la quinine exerce sur les échanges organiques; et encore dans *l'urticaire* (BROCQ) et le *glaucome* (ABADIE), quoique dans ces troubles l'indication de la quinine se base sur l'affinité pour le tissu cutané et l'appareil de la vision.

Ce n'est qu'en dernier lieu, que je vais m'occuper de l'action physiologique et de l'emploi thérapeutique de *l'écorce de quinquina*, bienqu'au point de vue de l'ancienneté j'aurais dû lui donner la préséance. Tout comme notre compatriote GALAMA, qui en 1831 fut couronné pour son mémoire par le comité provincial d'Utrecht, je considère que c'est une profonde erreur de mettre l'action physiologique et thérapeutique de l'écorce de quinquina sur le même rang que celle d'une faible solution de quinine. La coopération des alcaloïdes de l'écorce *de quinquina*, dont l'action physiologique ne présente pas des différences grandes et qui s'y trouvent combinés aux acides tannique

et quinovique, leur absorption lente, leur extraction régulière au niveau du canal intestinal *fera donner la préférence à l'écorce quand on désire obtenir l'action thérapeutique soi-disant tonique et que l'action astringente n'est pas contre-indiquée.* L'écorce n'est naturellement pas dépourvue non plus des autres effets thérapeutiques, notamment les effets antimalariques et analgésiquec. Mais ceux-ci sont bien plus caractérisés et plus sûrs après l'emploi de l'alcaloïde le plus anciennement connu et qui jouit encore toujours des faveurs d'un premier né, la quinine.

I. *L'écorce de quinquina* provenant du China succirubra, qui d'après les exigences de notre Pharmacopée doit renfermer 5 à 6°/₀ d'alcaloïdes, s'emploie de préférence à l'intérieur et sous forme de *décocté.* La Pharmacopée prescrit en outre que dans la préparation de ce décocté l'on doit employer *6 parties d'écorce pour obtenir* 100 parties de colature. Nos Formules d'Amsterdam prescrivent de faire avec 15 gr. d'écorce de quinquina une décoction de 250 gr. sous addition de 2¹/₂ gr. d'acide chlorhydrique dilué. Cette mixture se prend en 2 fois 24 heures (6 à 7 cuillerées par jour). Nos Formules signalent également une combinaison de décoction de quinquina et de décoction de lichen d'Islande (China et Lichen Isl. āā 10 gr. pour 250 gr. de colature). Ce mélange se prescrivait autrefois fréquemment surtout chez les malades présentant de la fièvre et de la toux, chez les phtisiques, etc. . . ., mais à mon avis, cette combinaison est loin d'être heureuse. Je ne suis pas non plus porté à associer à la décoction de quinquina de l'éther, des teintures ferrugineuses, de l'arsenic, d'autres extraits amers. On doit signaler à côté de l'administration de l'écorce de quinquina sous forme de décocté celles sous forme d'*infusé* et de *poudre.* On mélange aussi souvent la *poudre d'écorce de quinquina* (2 gr.) avec la *poudre de canelle* (300 gr.). Ce mélange s'emploie sous le nom de *poudre fébrifuge de la Pharmacopée militaire*, ou bien avec addition de sirop sous forme d'électuaire.

Notre Pharmacopée connaît deux extraits de quinquina, un extrait sec: *Extractum Chinae*, extrait alcoolique avec une teneur de 9 à 11°/₀ d'alcaloïdes et un extrait liquide avec 4 à 4,5°/₀ d'alcaloïdes: *Extractum Chinae liquidum.* Ce dernier extrait, qui dans le procédé de DE VRIJ se prépare au moyen d'acide chlorhydrique ou bromhydrique dilué et de glycérine et qu'on appelle de ce chef *China liquida De Vrij* (DE GELDER, VERWEY) aurait sur les autres extraits l'avantage de renfermer les alcaloïdes sous forme de tannates. Dilué dans l'eau cet extrait peut remplacer très bien le décocté, et nos Formules d'Amsterdam signalent deux recettes très commodes de cet extrait: la mixture avec extrait de quinquina liquide (Extr. Chin. liq. 5 gr., acid. hydrochlor. 1 gr., syr. aurant. 15 gr., aq. comm. 200 gr.) et la mixture avec extrait de quinquina

liquide fort (renfermant 20 gr. d'extrait fluide au lieu de 5, mais possédant pour le reste une composition identique à la première). Les deux mixtures s'emploient à raison de 6 à 8 cuillers à soupe par jour.

Des préparations commodes et même agréables, parce qu'elles possèdent les propriétés stimulantes des faibles solutions d'alcool, sont représentées par: la *teinture de quinquina* (1 partie d'écorce de quinquina pour 5 parties d'alcool fort) 4 à 5 fois 30 gouttes dans de l'eau sucrée et par la *teinture de quinquina composée de Whytt* (II, 99) que j'affectionne beaucoup et qu'on prescrit fréquemment chez les neurasthéniques (cette dernière se compose de parties égales égales de teinture de quinquina, de teinture d'oranges et de teinture de gentiane), et enfin le *vin de quinquina* qu'on prépare au moyen de 20 gr. d'écorce de quinquina, 100 gr. d'alcool dilué, 360 gr. de vin de malaga, 300 gr. de sucre, et de l'eau en quantité suffisante pour faire un litre. Ce vin de quinquina peut remplacer totalement le soi-disant vin de quinquina Laroche et s'emploie à raison de 4 à 5 cuillers par jour.

II. III. IV. V. VI. On doit préférer à l'écorce de quinquina comme médicaments *antimalariques* et *analgétiques* les ALCALOÏDES DU QUINQUINA. Les alcaloïdes que renseigne notre Pharmacopée sont la quinine et la cinchonine. Toutefois la quinine renferme de la cinchonidine et de la quinidine, et il est bien douteux que notre cinchonine (que quelques auteurs regardent comme identique à la quinidine) soit libre de tout autre alcaloïde. *Les sels de quinine de notre Pharmacopée sont* II. *le sulfate*, III. *le chlorhydrate*, IV. *le bromhydrate*. V. *le tannate*, et le sel de cinchonine est VI. *le sulfate de cinchonine.* Mais avant d'étudier chacun de ces alcaloïdes en détail, nous devons nous arrêter un instant devant cette question pratique par excellence: *à quelle période de l'apyrexie convient il dans les fièvres intermittentes d'administrer la quinine, et quelle est la dose de quinine nécessaire pour couper un accès?*

Et, en premier lieu, pour ce qui regarde la dose, en général chez les adultes, quel que soit le type revêtu par la fièvre, la dose de *1 à 2 gr.* suffit. Cette dose peut être donnée à doses fractionnées et à intervalles courts, ou bien à fortes doses coup sur coup. Dans la *fièvre à type quotidien* et dans *celle à type tierce* les médecins d'Amsterdam et tous les médecins néerlandais avaient l'habitude de prescrire ces doses à raison de 60 à 120 milligr. toutes les heures ou toutes les deux heures durant la période afébrile. Dès que le patient était sans fièvre, il commençait à prendre de la quinine pour ne cesser que quand l'accès se reproduisait. Toutefois il en continuait encore l'emploi durant 1 à 2 jours, quand, comme c'était le cas le plus fréquent, la fièvre disparaissait. Voilà la

méthode d'administration à dose réfractée. Dans le type quarte seul notre manière d'agir changeait. Dans ce cas, durant les deux jours afébriles on laissait le patient au repos, mais le troisième jour à partir de 6 heures environ avant l'époque où devait se déclarer l'accès jusqu'au moment même de l'accès on donnait au patient 3 à 4 fois une *dose plus massive*, soit par ex. chaque fois $^1/_4$ à $^1/_2$ gr. C'est SCHNEEVOOGT surtout qui a montré la nécessité d'agir ainsi dans le type *quarte*, la forme la plus rebelle de la malaria.

Plus tard, grâces surtout aux recommandations des praticiens allemands, on a prescrit aussi *ces doses massives peu de temps avant l'accès* dans les formes quotidiennes et tierces. JACCOUD, qui donnait la quinine dans la forme quotidienne 8 heures, dans la tierce 12 heures et dans la quarte 18 heures avant l'accès sous forme d'une seule et unique dose massive, s'est rallié à cette manière de voir. „Je ne décide pas entre Genève et Rome". Les deux méthodes ont de la valeur et pour ma part — question d'habitude, si vous le voulez, — je donne dans les types quotidiens et tierces la préférence à l'ancienne méthode des doses réfractées.

Enfin WILLIAMS, de Boston, se laisse guider par la chute de la température et non par le frisson, qui annonce un nouvel accès. Au moment de la défervescence, qu'indique le thermomètre, il donne à ses patients une dose massive de 1 gr. à 1200 milligrammes. Toutefois il n'eut pas affaire à des types quartes. Nous ne pouvons donc trancher le point de savoir si cette méthode aurait les mêmes succès dans ces derniers types que dans les types quotidiens et tierces.

J'ai considéré, à l'égal de tous ceux d'ailleurs qui ont traité beaucoup de malarias, comme très sensé un autre conseil que donne cet auteur. Il s'agit notamment de ne pas cesser brusquement l'administration de la quinine dès que l'accès est coupé, mais de donner encore en une prise ou à dose réfractée une bonne proportion de quinine le 7me le 15me et le 22me jour après le dernier accès. Ce conseil ne repose que sur une base empirique, car il m'est impossible d'en fournir à ce moment une interprétation théorique adéquate.

On administre *les alcaloïdes du quinquina dans la malaria à l'intérieur*, *par le rectum*, *par* les voies *sous-cutanée*, *intratrachéale et intraveineuse* *L'administration interne constitue la règle*. On ne recourt aux autres méthodes que dans les formes pernicieuses ou quand il est impossible de recourir à la voie gastrique. J'estime que *la forme pilulaire* convient *le moins* pour l'usage interne et que *c'est la forme de solution qui s'impose*. Et si dans notre Pharmacopée la forme pilulaire semble jouir des faveurs officielles, car les *pilules de sulfate de quinine sont* officinales (Sulphatis

chinini 5 gr., glycerini c. tragacantha 2 gr., pour 100 pilules; chaque pilule renferme 50 mgr.) il faut attribuer ce fait bien plus au désir de favoriser la vente des pilules de quinine par le pharmacien qu'à celui de vouloir donner la sanction officielle à une forme d'administration qui, pour autant qu'il ne s'agisse pas d'un médicament tout fraichement préparé, présente beaucoup moins de garanties au point de vue de la rapidité d'absorption que la forme liquide. La *forme solide des poudres tient* le milieu entre les deux formes précédentes au point de vue de la rapidité et de la sûreté de l'absorption. J'approuve pleinement le conseil donné par KERNER, de faire prendre au patient concurremment avec la *solution* du sel de quinine *de l'eau gazeuse,* et un bonne formule pour une *mixture effervescente de quinine* (haustus effervescens chinini) est p. e. la suivante : Sulphatis chinini 120 mgr.; acidi citrici 600 mgr., elixir simplicis (Spirit. diluti), syr. aurant āā 2 c.c., à prendre avec 600 mgr. de bicarbonate de soude et de l'eau. L'excitation déterminée par le gaz carbonique mis en liberté favorise l'absorption. Peut-être se forme-t-il aussi dans ces circonstances une proportion plus ou moins forte de bicarbonate de quinine, sel éminemment soluble (KERNER).

Le grand inconvénient de l'usage interne des solutions de quinine consiste toujours dans leur *saveur amère.* Je ne sais s'il est vrai, comme le prétend SCHNEIDER, qu'on peut faire disparaître ce goût en ordonnant de prendre en même temps que la potion quinique de la rapure de pommes acides. Mais ce que je sais c'est que la recommandation de l'*euquinine* (éthylcarbonate de quinine) qui aurait une valeur thérapeutique identique à celle de la quinine tout en étant totalement dépourvue de saveur (v. NOORDEN) porte quelque peu le cachet de la réclame. En effet l'alcaloïde lui-même, l'euquinine très difficialement soluble dans l'eau, est bien insipide au début mais il ne tarde pas à perdre ce caractère. Les *sels solubles*, comme le chlorhydrate de quinine, ont une *saveur désagréable très amère.* Ensuite si parmi les sels d'euquinine le tannate est surtout vanté pour son insipidité et son efficacité, il y a lieu de faire remarquer, que depuis bien d'années le tannate de quinine jouit précisément de la même réputation. D'ailleurs jamais l'on ne pourra attribuer à un produit insipide la même valeur thérapeutique qu'à un produit amer, malgré que l'un et l'autre se montrent actifs vis-à-vis de la malaria.

Parmi *tous les modes d'administration externe* je voudrais donner la préférence à la *voie rectale.* Celle-ci seule nous permet d'introduire sans danger dans l'organisme et dans le sang du patient une dose suffisante d'une solution de quinine. Seulement dans l'administration de solutions de quinine sous forme de lavements, il faut faire

en sorte que de par sa réaction acide la solution ne produise pas de trop grande irritation (SOMMA). Le *côté désavantageux* de l'injection sous-cutanée gît en partie dans l'insolubilité des sels de quinine, de telle sorte que les proportions nécessaires pour produire un effet thérapeutique représentent un trop grand volume ou qu'on est obligé de recourir à des solutions trop concentrées. Dans l'un et l'autre cas, on peut voir se produire de l'inflammation locale et de la nécrose du tissu cellulaire sous-cutané, etc., avec toutes les suites douloureuses et désagréables pour le malade. *L'injection intrachéale* (CLAUDE BERNARD) n'est pas parvenue à s'acclimater dans la pratique, et, malgré que je ne possède pas d'expérience personnelle relativement à *l'injection intraveineuse de quinine*, je ne regarde nullement comme irrationnel le principe de la méthode de BACELLI, consistant à injecter dans une petite veine, là où il s'agit de cas invétérés et désespérés, 10 c.c. d'une solution de NaCl $^{3}/_{4}$ $^{0}/_{0}$ portant en dissolution 1 gr. de chlorhydrate de quinine. En effet la dose nécessaire pénètre d'emblée dans le sang et l'élimination se fait aussitôt. Les dangers seuls de thrombose rendent ce mode d'administration pratiquement dangereux.

Parmi les sels officinaux dans notre pays, le plus usité est I le *sulfate de quinine*. Les *pilules de quinine* de notre Pharmacopée sont, comme vous le savez, des pilules renfermant du sulfate de quinine, et nos formules d'Amsterdam ne donnent que des prescriptions dans lesquelles entre le sulfate (Mixture avec. sulf. de quinine: 1 gr. de sulfate de quinine plus 1 gr. d'acide sulfurique dilué et 10 gr. de sirop de coquelicots sur 200 gr. d'eau. Poudres avec sulfate de quinine: 1500 mgr. sulfate de quinine avec 6 gr. de sucre en 15 paquets). Pour dissoudre le sulfate de quinine, qui présente un haut degré d'insolubilité, on doit ajouter toujours de l'acide sulfurique, et c'est donc à raison que DE VRIJ a recommandé de remplacer le sulfate par le bisulfate.

II. CHLORHYDRATE et III. BROMHYDRATE DE QUININE, dont les solutions ne présentent pas de fluorescence, se dissolvent beaucoup plus facilement que le sulfate de quinine et leur solutions se prêtent surtout bien pour les injections hypodermiques.

Il n'existe pas mal de publications relatives aux *sels de quinine* les plus appropriés aux injections hypodermiques (SCRIVEN, FLEISCHL, VIGIER). En effet, il faut une température élevée pour obtenir une solution concentrée même du chlorhydrate et du bromhydrate de quinine. Il faut donc que l'injection se fasse à la température du sang (STOFFELLA, LEBOVICI). En tout cas le dichlorhydrate et le dibromhydrate sont encore plus facilement solubles que le chlorhydrate et le bromhydrate simples, et, d'après GRIMAUX et LABORDE, le *chlorhydrosulfate* ou *sulfochlorhydrate* $(C_{20}H_{24}N_2O_2)$ 2 HCl. SO_4H_2O

surpasse en solubilité tous les autres sels. Il se dissout dans son poids d'eau et contient 74°/₀ de quinine. *L'antipyrine* et *l'uréthane* augmentent la solubilité des sels de quinine (Marty, Gaglio) et l'on obtient par l'addition de ces substances des solutions de chlorhydrate se prêtant bien aux injections sous-cutanées. C'est ainsi que le mélange: chlorhydrate de quinine 3, antipyrine 2 et eau distillée 6 fournit une bonne solution à 3°/₀. Santesson signale le mélange de 50 p. de chlorhydrate de quinine et 33 p. d'antipyrine sous le nom de *quinopyrine*.

IV. Tannate de quinine. Je me souviens encore bien avec quels hochements de tête mon maître P. H. Suringar nous raconta un beau matin qu'en France on venait de recommander l'emploi thérapeutique du tannate de quinine. Personne, pensait le maître, ne serait assez naïf pour suivre cet exemple. On savait que le tannin s'était montré un antidote dans l'intoxication par les alcaloïdes. Donc le tannate de quinine devait être insoluble et ne pouvait se résorber. Mais les avertissements de Suringar furent vains. Les moutons de Panurge n'en traversèrent pas moins le pont, et le tannate de quinine se révéla comme un excellent antimalarique. Ce fait ne devait pas étonner, car chez les malades qui l'ont employé on peut aisément par les réactifs ordinaires démontrer la présence de la quinine dans l'urine. La théorie qui enseignait a priori sa non-absorption était donc erronée. On fournit plus tard l'explication complète du fait en démontrant 1°) que les tannates des alcaloïdes se dissolvent en partie à une température de 37—38° C., 2°) que la solubilité augmente en présence d'une réaction légèrement acide, telle qu'elle existe au niveau de l'estomac et 3°) que les tannates subissent des modifications au niveau de l'intestin, par lesquelles ils se décomposent en partie et se transforment pour une autre partie en gallates solubles.

Le tannate de quinine est presque totalement dépourvu de l'action des amers. De par son insipidité il convient surtout pour la *pratique pédiatrique* et dans les divers cas où l'amertume des sels de quinine rend leur emploi difficile. Comparé aux *sulfate*, *chlorhydrate*, *bromhydrate de quinine, le tannate de quinine représente une préparation faible*, non seulement à cause du poids atomique élevé de l'acide tannique ($C_{20}\,H_{24}\,N_2\,O_2 . 3\,C_{14}\,H_{10}\,O_8$, le tannate de quinine ne renferme que ± 30°/₀ de quinine), mais aussi à cause de la lenteur avec laquelle il s'absorbe. Aussi peut-on, abstraction faite du point de savoir si l'on ne pourrait pas atteindre le même but par de faibles doses de sulfate de quinine, y recourir hardiment chez des individus qui possèdent plus ou moins de l'idiosyncrasie vis-à-vis de la quinine. On comprend aussi que, du moins dans nos colonies d'Orient, l'usage du tannate de quinine n'a jamais été

suivi jusqu'içi d'hématurie (Schwarzwasserfieber, KOHLBRUGGE). On attribue les mêmes avantages à *l'euquinine*, mais on en emploie aussi de préférence le tannate. On ne peut donc nullement de ce fait en lui-même tirer quelque conclusion en faveur de l'euquinine, dont d'ailleurs le pourcentage en quinine est encore plus faible que celui du tannate de quinine.

De plus je puis vous recommander avec assurance l'emploi du tannate de quinine contre les *diarrhées épuisantes*, quelle qu'en soit la nature, puisqu'une grande partie de la combinaison passe non altérée à travers l'estomac et se décompose seulement en tannin et quinine dans le segment le plus inférieur de l'intestin grêle, de telle sorte que, tout comme pour les simples astringents (II, 320) le tannin exerce son effet sur place.

Si l'on peut prendre le sulfate de quinine comme point de comparaison dans le dosage du tannate, on peut évaluer pour le moins la dose de ce dernier au double de celle du sulfate. En élaborant nos Formules d'Amsterdam au lieu de prendre garde à ce fait, on a surtout tenu compte de l'emploi fréquent du tannate dans la pratique infantile. Les poudres de tannate de quinine de ces formules renferment 100 mgr. par prise, dose qui convient à des enfants de 5 à 12 ans, mais qui est encore trop forte pour des enfants plus jeunes.

On emploie rarement les sels de quinine *à l'extérieur comme antiseptiques*, *antiphlogistiques*. Il est évident qu'on ne peut utiliser à cet effet que des solutions de sels facilement solubles, et nous signalerons ici le fait que dans les affections de la cornée BOSSALINO fait des injections sous-conjonctivales de bichlorhydrate de quinine (1 sur 400).

Je n'ai pas l'intention de traiter ici les divers sels de quinine qui ont été recommandés jusqu' ici, ni de m'arrêter aux combinaisons de la quinine avec l'arsenic (III, p. 171), avec le fer, avec l'acide glycérophosphorique (II, 435), avec la saccharine (II, 377), avec l'acide glycyrrhinique (les deux dernières combinaisons seraient insipides, et auraient même une saveur douce). Je ne fais d'exception que pour le *valérianate de quinine*, sel dont j'ose hardiment vous recommander l'emploi comme antinervin et analgétique dans les névralgies, et pour deux combinaisons de la quinine avec le fer: *le citrate quinicoferrique* et la *quinine-perchlorure de fer*, qu'avec raison on emploie beaucoup aux Indes anglaises et dans les tropiques pour conjurer les anémies qui persistent après la malaria (on emploie aussi le dernier produit à dose de 50 mgr., répétée 3 à 4 fois par jour, dans la chlorose et pour produire des effets hémostatiques).

Vous le savez, Mrs., la *quinine amorphe*, l'alcaloïde auquel SERTURNER en 1830 a donné le nom de „Fiebertödter", parce qu'il le

considérait comme le vrai remède de la malaria, et qui a été également chaudement récommandé pas notre DE VRIJ, a une composition chimique absolument identique à celle de la quinine cristallisée. La *quinoïdine* ou *quinine amorphe* possède l'avantage d'être beaucoup moins chère que la quinine cristallisée, tandis que ses sels (sulfate, citrate, chlorhydrate de quinoïdine) ont une action parfaitement conforme à celle des sels de quinine correspondants. KERNER a entrepris une étude comparative systématique de l'action physiologique des sels de quinine cristallisés et amorphes, qui n'a pas été achevée d'une manière complète. En général l'influence de la quinine amorphe sur les leucocytes, sur le processus migrateur, sur la digestion et sur le système nerveux central est un peu plus énergique que celle de la forme cristallisée. Chez l'homme, on constate plus fréquemment et plus rapidement après l'usage de la quinine amorphe qu' après celui de la quinine cristallisée des nausées, des vomissements et de la dépression du système nerveux central. Je ne saurais dire si cet effet plus énergique est en relation avec la plus grande solubilité et l'absorption plus rapide. Mais il est un fait que ceux, qui en temps de malaria, n'emploient pas des sels de l'alcaloïde amorphe commettent une faute économique. Ils sont en effet sensiblement moins chers que les sels cristallisés, et les doses nécessaires pour obtenir un effet thérapeutique sont les mêmes ou même légèrement inférieures à celles de ces derniers. Les solutions de chlorhydrate de quinoïdine fraîchement préparées se prêtent très bien à l'injection hypodermique, comme j'ai pu m'en convaincre personnellement en plus d'une circonstance. Je n'ai jamais constaté le moindre inconvénient local, du moins quand l'injection fut faite selon toutes les règles de l'art. Comme on désigne sous le nom de quinoïdine toute une série de substances impures, il est absolument indispensable d'indiquer toujours sur votre recette les sels de quinine amorphe comme tels.

Enfin sur les conseils de notre célèbre compatriote DE VRIJ on a introduit comme fébrifuge aux Indes anglaises un mélange d'alcaloïdes du quinquina, tel qu'il provient des premiers procédés chimiques qui servent à retirer la quinine de l'écorce de quinquina, sous le nom de cinchona fébrifuge ou *quinetum*. Ce quinetum a donné lieu à son tour à pas mal de publications (STOEDER, DE VRIJ, BERNELOT MOENS, VAN GORKOM). Le produit anglais ne renferme, d'après STOEDER, que 6% de quinine, de plus 45% de cinchonidine, 27% de cinchonine, 4% d'alcaloïde amorphe, puis de l'eau, des matières colorantes, etc. Là où l'on est dans l'impossibilité de se procurer de la quinine (cristallisée ou amorphe), il y a tout lieu de recourir au quinetum. On peut le prescrire à la même dose, voire à une dose un peu plus élevée que la quinine. Le quinetum est

également peu coûteux, et si dans le temps on eût pu se le procurer à l'Ile Maurice, la terrible épidémie de fièvre intermittente, qui régna là il y a quelque trente ans à la suite du défrichement des forêts, n'aurait pas fait tant de victimes. Dans un équipement pour les tropiques, quand on ne peut ou que l'on ne veut pas prendre avec soi de sels de quinine cristallisés, il y a donc lieu de ne pas rejeter ou de ne pas mépriser une provision de quinetum. Quant à moi je préférerais toutefois dans ces circonstances faire une emplette de quinine amorphe.

Encore un seul mot des autres alcaloïdes de l'écorce de quinquina. Et tout d'abord de la *cinchonine*, qui est officinale en Hollande. On peut considérer la quinine comme le dérivé méthylique de cet alcaloïde, dont il existe plusieurs isomères (cinchonibinine, cinchonicine, cinchonidine, cinchonifine, etc.), qui tous, d'après Langlois, appartiennent à la série des poisons convulsivants.

V. Sulfate de cinchonine. Je considère au point de vue thérapeutique ce produit en gros comme identique à la quinine, mais je suis loin de pouvoir me rallier à l'opinion de mon défunt ami, le Dr. A. Sasse, qui voudrait voir prescrire la cinchonine chaque fois que la quinine produit des bourdonnements d'oreilles ou de l'oppression, parce qu'elle détermine moins que la quinine ces phénomènes toxiques spéciaux. En effet, j'ai été témoin, il y a quelques années, d'un empoisonnement par la cinchonine qui au point de vue de l'intensité ne devait pas le céder à l'intoxication quinique la plus vive. Pour calmer des souffrances vagues, qu'on pouvait peut-être attribuer à la malaria, un médecin avait voulu prescrire à l'un de ses malades de la quinine. Mais le patient, qui avait vécu longtemps dans les tropiques, prétendait ne pas pouvoir supporter la quinine. Le médecin prescrivit donc le sulfate de cinchonine dans l'espoir que cet alcaloïde ne produirait pas un effet aussi intense. Le malade avait pris le matin à 8 et à 9 heures une prise d'un demi-gramme du sel. A 11 heures il se produisit un frisson intense; la température monta ensuite en peu de temps à 41°2 avec des manifestations évidentes de collapsus. L'état se montra si grave que je fus appelé en consultation. Quand je vis le patient l'après-midi à 5 heures, je trouvai un homme de 53 ans solidement bâti, présentant une température de 38°, un pouls excessivement petit, fréquent, une forte dilatation cardiaque constatable par la percussion, une sensation de grande angoisse précordiale et d'oppression, des nausées de l'anurie, des démangeaisons cutanées légères et le début d'un eczéma scrotal. Je ne fus pas mis au courant du médicament, qu'il avait pris. Je m'orientai difficilement sur la nature de ce tableau morbide et je ne fus pas plus fixé quand le soir j'eus examiné l'urine fortement sédimenteuse. Celle-ci,

outre quelques globules rouges, renfermait de l'albumine et de nombreux cylindres (surtout épithéliaux). Le jour suivant le patient était sans fièvre, mais il présentait un herpès labial étendu et de l'eczéma scrotal. Le troisième jour tous les phénomènes avaient disparu, la matité cardiaque s'était largement réduite; l'urine ne renfermait plus ni albumine, ni cylindres; l'appétit était revenu; l'éruption cutanée était en train de disparaître et la peau montrait de la desquamation. Un côté intéressant de ce cas est représenté par l'herpes labial, que LEWIN lui-même ne cite pas comme symptôme de l'intoxication quinique, et cinchonique et par la dilatation cardiaque à évolution rapide, que nous interprétons facilement depuis les expériences de TALMA et SANTESSON. Le diagnostic dans l'espèce était mis hors de doute par la marche rapide du cas, l'absence de toute autre altération organique, l'anamnèse et le fait que l'emploi de la quinine avait produit toujours chez le malade des symptômes identiques mais moins intenses. La cinchonine est moins chère que la quinine, mais au point de vue du bon marché, la quinine amorphe mérite encore la préférence.

Quant à la *quinidine* (conchinine) et à la *cinchonidine* je puis seulement vous rapporter qu'elles ne sont rien moins qu'inoffensives au point de vue de la détermination de symptômes toxiques, que le Dr. A. SASSE recommanda le tannate de quinidine chez les enfants et la cinchonidine dans les cas où la quinine détermine des bourdonnements d'oreilles ou de l'oppression, que le français BRUN fit un chaud plaidoyer en faveur du remplacement de la quinine comme antimalarique par la cinchonidine, que CHITTENDEN et WHITEHOUSE ont constaté pour la cinchonidine (dans leurs expériences sur les animaux) l'influence bien connue de la quinine sur la production de calorique, et que ces mêmes auteurs attribuent à une influence énergique exercée par cette substance sur le système nerveux la diminution importante de l'acide phosphorique urinaire constaté par eux dans ces cas. Enfin JOHN WYETH, un pharmacien de Philadelphie, vante fortement le salicylate de cinchonidine comme antirhumatismal, antinervin, etc.

La *quinamine* et la *conchinamine* ne se prêtent pas à l'application thérapeutique (TEN BOSCH, BAUDET).

Dans ces dernières années on a lancé dans le commerce, à côté des alcaloïdes naturels, les alcaloïdes artificiels, les soi-disant *dérivés de cupréine*. Ceux-ci n'ont pas encore obtenu un grand succès pratique et je crains, que les éthers de cupréine, préparés par GRIMAUX, LABORDE et BOURRU, la *quinéthyline*, la *quinpropyline*, la *quinamyline* ne tarderont pas à grossir les rangs des grandeurs déchues.

Succédanés du quinquina et de la quinine. Vu la grande diffusion de la malaria, on a employé depuis bien des années comme

antimalariques une série de remèdes, dont l'action ne mérite pourtant pas la confiance due au quinquina et à la quinine. A côté de ces médicaments anciens on a encore recommandé comme antimalariques tous les *nouveaux antipyrétiques* (antithermiques), pour ne pas parler de *l'arsenic* et du *phosphore.* Et puisque ces agents médicamenteux ont déjà été étudiés ou le seront ultérieurement, nous n'en passerons en revue que quelques-uns pour ne pas allonger outre mesure la liste de succédanés du quinquina.

Je vous présenterai d'abord la *bébeërine*, un alcaloïde cristallin $C_{19}H_{21}NO_3$) provenant du *Nectandria Rhodiae* ou Pareira brava, probablement identique à l'alcaloïde du Buxus sempervirens (buis) un de nos arbustes indigènes, et qui, d'après Binz, possède les propriétés antiseptiques de la quinine. Vient ensuite la berbérine, l'alcaloïde du berberis vulgaris (II, p. 101) qui fut récemment recommandée avec conviction par des médecins italiens parce que sous son influence les plasmodies disparaissent des globules rouges et qu'elle fait contracter le rate Citons encore l'alcaloïde du poivre noir, la *pipérine*, qui vous est tout aussi bien connu et que nous avons déjà étudié parmi les digestifs carminatifs (II, p. 68); les † *feuilles d'eucalyptus* (Eucalyptus globulus, myrtacée) et la *teinture d'eucalyptus* (1 : 5) qui en dérive. Ces préparations d'eucalyptus sont officinales dans notre pays depuis plus d'une dizaine d'années, parce que l'on croyait y avoir trouvé un succédané par excellence de la quinine. Or l'eucalyptus ne mérite guère de confiance comme remède antimalarique. Même on commence à douter que l'eucalyptus puisse rendre des services sérieux dans la prophylaxie de la malaria, bien que les plantations d'eucalyptus dans les régions infestées de malaria aient la réputation de diminuer sensiblement les ravages de ce mal (Ramel) En effet, Nicols prétend avoir observé en Australie des cas de malaria même au milieu des forêts d'eucalyptus. Le principe actif spécial des feuilles d'eucalyptus est l'huile essentielle, qui renferme surtout un camphre, l'*eucalyptol* ou *cinéol*, puis du pinène et de faibles proportions d'aldéhydes (valéraldéhyde, capronaldéhyde, butylaldéhyde) et d'alcools éthylique et amylique. Vous savez déjà que l'eucalyptol ou cinéol l'emporte sur la quinine au point de vue de sa valeur antizymotique (I, 412), et j'ai trop insisté encore récemment sur l'usage thérapeutique des huiles éthérées en général pour y appeler encore une fois votre attention d'une façon spéciale à propos de l'eucalyptol D'ailleurs vous avez été les témoins oculaires de la forte paralysie et de la dépression réflexe produite par le cinéol (I, p. 240). Il me suffira d'ajouter que même les convulsions déterminées par le NH_3 et

la brucine ne se manifestent pas quand on donne en même temps à l'animal (grenouille) de l'eucalyptol ou du cinéol (Binz). Mais quelle que soit la valeur pratique du cinéol comme carminatif, digestif, expectorant, antiblennorrhagique, antiseptique, déprimant de l'excitabilité réflexe, il ne mérite que fort peu de confiance comme antimalarique. Donc le procès de l'eucalyptus comme antimalarique est jugé. En traitant l'huile d'eucalyptus par HCl, on obtient un camphre de composition constante: *l'eucalyptéol*, qu'on recommande comme dessicant antiblennorrhagique dans la bronchite et la phtisie ainsi que comme antiseptique intestinal (Lafage). D'autre part on recommande dans le même but l'huile d'Eucalyptus amygdalorum, qui renferme beaucoup de phellandrène (Toda). La teinture d'eucalyptus de notre Pharmacopée se prescrit dans la malaria à doses de 2 à 4 gr. dans de l'eau ou du sirop, 4 à 5 fois par jour, durant les intervalles afébriles.

J'aurai rendu, me semble-t-il, aux succédanés du quinquina l'honneur qu'ils méritent quand je vous aurai encore cité l'*écorce de Dita* (c. Alstoniae scholaris, apocynée), qui croît aux Indes anglaises et à Java et qui renferme un alcaloïde possédant l'action du curare, la *ditaïne* (Harnack) (l'alcaloïde de l'alstomia constricta, qu'on a également recommandé comme antimalarique, s'appelle chlorogénine); quand j'aurai signalé que Moncorvo et d'autres veulent combattre le paludisme par le remède populaire russe *l'helianthus annuus* et le pharmacien français Midy par l'Écorce de Pambotano (légumineuses), originaire du Mexique; quand j'aurai appelé votre attention durant quelques instants sur ces flacons, venant du Mexique, et renfermant un liquide qu'on a appelé *curarine* non pas parce qu'elle a quelque chose à voir avec le curare, mais parce quelle excelle à faire des cures (c'est un vrai agent de réclame qui guérit la morsure de serpent, la rage, la malaria, en un mot tout); quand enfin je vous aurai fait remarquer que Waring trouva dans le *Tinospora cardifolia* (Ménispermacée) un principe amer, qui tout en n'étant pas un antimalarique, combat les frissons dont s'accompagnent les accès de paludisme.

SEPTANTE-CINQUIÈME CONFÉRENCE.

Antithermiques analgésiques spécifiques. Antirhumatismaux. Acide salicylique. Salicylate de soude, etc.

E. b. 1. *Acide salicylique et salicylate de soude.* Propriétés spécifiques antirhumatismales non interprétées jusqu'ici. Propriétés antiseptiques et parasiticides locales de l'acide salicylique. Effets physiologiques développés par résorption. Ivresse, délire, dyspnée salicylique. Action sur le système nerveux central. Action sur le coeur et la circulation. Action diurétique. Influence sur l'élimination d'acide urique par l'urine. Influence sur les échanges organiques. Influence sur la température. Synthèse de l'acide salicylique avec le glycocolle, et son importance au point de vue de l'interprétation de son action. Synthèse avec l'acide glycuronique et avec les dérivés azotés. Apparition du sucre dans l'urine après l'administration de l'acide salicylique chez le lapin. Elimination d'acides éthylsulfuriques par l'urine. Présence de l'acide phénique dans l'acide salicylique impur. Salicylisme Effets contraires. Action sur l'appareil génital de l'homme et de la femme, action sur les reins.

Emploi thérapeutique dans le rhumatisme articulaire aigu et dans toutes les affections rhumatismales. Emploi comme antipyrétique dans la tuberculose et dans la pleurésie exsudative séreuse. Emploi comme analgésique dans les névralgies et dans les états nerveux. Emploi dans les maladies de la nutrition, l'arthritisme, le diabète sucré. Contre-indications.

Mode d'administration et dosage. Avantages du salicylate de soude sur l'acide salicylique pour l'usage interne. Acide salicylique retiré du phénol, de l'acide anthranilique et du Gaultheria procumbens. Importance de l'addition d'eau contenant de l'acide carbonique ou bien de vin de créosote, pour l'usage interne. Dosage dans le rhumatisme articulaire aigu. Administration sous forme de poudres.

Usage externe. Salicylate de soude en lavements. Application sur la peau de l'acide salicylique sous forme d'onguent. Emploi de l'acide salicylique sous forme de salicylate d'ammonium, de strontium, de lithium, de soude et de quinine, de cinchonidine, d'ammonol, sous forme de salol, de salophène, etc., d'acide dithiosalicylique, d'acide acétylsalicylique ou aspirine, de salicine, de salicylate de méthyle, de saligénine, d'aldéhyde salicylique, de salicylamide. *Succédané* du salicylate de soude. *Benzoate de soude*; son action calmante.

Tout à côté des antitypiques et des antimalariques, nous avons les antithermiques, dont l'action présente plus d'un trait de parenté avec celle des agents que nous venons d'étudier. Nous nous trouvons

ici en présence d'agents chimiques, dont l'administration permet au médecin d'atteindre un double but: d'abord, d'abaisser la température élevée de certaines affections fébriles; ensuite, d'exercer une action favorable sur les douleurs et les névralgies ainsi que sur les sensations désagréables que nous désignons sous le nom de malaise. Tous ont vu le jour dans ces 25 dernières années; tous sans exception sont des produits de la chimie synthétique, et leur nombre s'accroît dans de telles proportions, qu'on a quelque peine à les suivre de l'oeil et à les reconnaitre.

Parmi ce groupe considérable, il y a une seule classe de médicaments, que nous en détachons: ceux qui, outre leur action antithermique et analgésique, sont doués, comme le montre l'expérience clinique, de la propriété d'abréger et de guérir le processus morbide auquel nous donnons le nom de *rhumatisme articulaire aigu.* Les substances de ce genre méritent le nom d'*antithermiques spécifiques.* A leur côté nous rangeons tous les autres médicaments antithermiques analgésiques, indiquant ainsi leur *double* propriété thérapeutique, bien que, à mon sens, l'action analgésique soit de loin la plus importante.

E. b. 1. *Antithermiques spécifiques. Antirhumatismaux.* ACIDE SALICYLIQUE et SALICYLATE DE SOUDE. La découverte de l'action antirhumatismale spécifique de l'acide salicylique et du salicylate de soude est une découverte entièrement scientifique due au hasard. L'expérience populaire et la tradition n'y sont pour rien. Lorsqu'on eut appris à connaître les propriétés antiseptiques de l'acide salicylique, obtenu synthétiquement par KOLBE au moyen de phénate de soude et d'acide carbonique, lorsqu'on eut acquis la conviction de plus en plus ferme que l'infection et les maladies fébriles sont dues à l'action d'organismes inférieurs, on eut recours pendant tout un temps aux antiseptiques dans le but d'abaisser la température. Et quand le tour vint à l'acide salicylique pour en faire l'essai dans la malaria, les fièvres septiques, la fièvre typhoïde, etc. dans le but de mettre á l'épreuve ses propriétés antithermiques (FÜRBRINGER, BUSS, SENATOR), STRICKER découvrit par hasard, à la clinique de TRAUBE, à la Charité à Berlin, que ce nouveau remède exerçait une action remarquable sur le rhumatisme articulaire aigu. Non seulement on voyait disparaître dans l'espace de quelques jours, avec une étonnante rapidité, sous son influence, la fièvre et la douleur, mais aussi le gonflement des articulations, les sueurs, ainsi que tous les autres symptômes morbides. Depuis la découverte de STRICKER, l'action spécifique antirhumatismale de l'acide salicylique et du salicylate de soude a été bénie des milliers de fois tant par le médecin que par le malade; et l'on peut dire que cette découverte a donné une base sûre au traitement

pharmacothérapeutique du rhumatisme articulaire aigu, et constitue une des plus belles conquêtes de la pharmacothérapie de la seconde moitié du XIXe siècle. Tout au moins au point de vue empirique, au point de vue de la guérison des maux qui affligent l'humanité. Au point de vue de la science rationnelle, il en est tout autrement. Personne, il est vrai, ne met plus en doute le caractère infectieux du rhumatisme articulaire aigu, mais jusqu'ici on est loin d'être d'accord sur la nature des microorganismes qui déterminent l'infection (Achalme, Triboulet et Coyon). En outre, jusqu'ici personne n'a exprimé l'opinion que l'acide salicylique et le salicylate de soude soient doués, vis-à-vis de ces microorganismes, d'un pouvoir bactéricide plus puissant que n'importe quel autre antiseptique. D'autre part, l'action physiologique de cet acide appartenant à la série aromatique ne nous permet en aucune façon de nous rendre compte de ses propriétés antirhumatismales, comme vous pourrez en juger par le court aperçu que je vais vous en donner.

De même que pour la quinine, je vous parlerai successivement de l'action *élémentaire*, de l'action *locale* et de l'action *résorptive.* Il faut considérer comme effets élémentaires, les propriétés *microbicides* et *antifermentatives* (I, p. 415, 416, 418) de l'acide salicylique. Il en est de même de *l'action paralysante de l'acide salicylique et du salicylate de soude sur les leucocytes*, ainsi que le *ralentissement du processus d'émigration leucocytaire* qui se produit sous leur influence; ce qui prouve qu'à ce point de vue encore, la quinine et l'acide salicylique se ressemblent (Köhler, Prudden, Binz). Il importe encore de signaler que l'acide salicylique entrave la peptonisation dans l'estomac (Schütz), et que le ténia aussi bien que les ascarides sont endommagés par la présence de l'acide salicylique (von Schröder). Ajoutons, pour être complet que Farski — dont l'opinion complètement isolée fait involontairement songer à une „farce" —, en se basant sur des recherches chimiques insuffisantes, admet l'existence d'une combinaison de l'acide salicylique avec l'albumine, combinaison qui n'a été trouvée jusqu'ici par aucun autre expérimentateur.

L'action locale est surtout, si pas exclusivement, une propriété de *l'acide salicylique; le salicylate de soude, très soluble et à réaction neutre, n'a presque aucune action locale appréciable.* Lorsqu'on applique sur la peau d'une manière prolongée de l'acide salicylique en solution ou mieux encore sous forme d'onguent, l'épiderme se ramollit et même se soulève, en même temps que le tissu corné devient mou (kératolyse) (Menahem Hodara). En même temps se produit une légère inflammation vasculaire qui, dans quelques cas, donne lieu à la formation d'un exsudat

séreux (LEWIN) et qui est toujours suffisante pour provoquer une altération de l'épiderme permettant la résorption de l'acide salicylique. Les mêmes phénomènes inflammatoires peuvent se produire au niveau des muqueuses; chez quelques personnes, surtout lorsque la dose est considérable, ils peuvent acquérir un tel degré d'intensité qu'il en résulte de la pharyngite, de la glossite, des vomissements, de la diarrhée, de la gastrite hémorragique, etc.

Parmi les *effets physiologiques produits par résorption*, il faut citer en première ligne ceux que l'acide salicylique exerce sur le *système nerveux central*. Tout comme par l'administration de la quinine, il se produit un *état d'ivresse*, caractérisé par des bourdonnements d'oreille, troubles de la vue, des nausées, des vomissements. Les troubles de l'ouïe et des centres acoustiques sont de tout point analogues à ceux que détermine la quinine, et bien que les troubles visuels soient ici moins importants, GIBSON et FELKIN ont néanmoins observé le rétrécissement de la pupille (parfois aussi la dilatation) et une diminution considérable de l'acuité visuelle. Les fonctions psychiques sont souvent sérieusement atteintes, et les *délires provoqués par l'acide salicylique* sont loin de constituer une rareté (WOOD, BARROWS, MANN, SCHIFFERS, SALOSCHIN, BERNARD). Le *centre respiratoire* se montre un des centres les plus sensibles à l'action de l'acide salicylique; QUINCKE, LONDON et d'autres ont publié des cas de *dyspnée salicylique*, dans lesquels la respiration était tantôt plus ou moins accélérée, tantôt considérablement ralentie, mais était dans tous les cas fort profonde et difficile (rappelant les troubles dysnéiques qu'on observe dans le coma diabétique). Il ne s'agit pas dans l'espèce, comme on pourrait le croire, de symptômes d'une intoxication par des acides, car dans la plupart des cas où ces phénomènes toxiques furent notés, on avait administré le salicylate de soude, et non l'acide salicylique. On connaît des cas où l'intoxication eut une issue fatale. Chez les animaux (ainsi que chez l'homme) les doses faibles sont inoffensives, et il faut administrer des doses considérables pour provoquer des symptômes d'intoxication. Ceux-ci consistent alors dans la dépression du système nerveux central, l'apathie, l'accélération très marquée de la respiration, la dyspnée et finalement les convulsions toniques.

Il importe d'insister tout particulièrement sur la sensibilité du *coeur* vis-à-vis des salicylates. Les expériences de KÖHLER et DANEWSKI, répétées dans mon laboratoire par DE ROOIJ, ont montré que chez les mammifères, de hautes doses de salicylate de soude, administrées par voie stomacale ou intraveineuse, produisent le ralentissement des battements cardiaques et l'abaissement de la pression sanguine. Chez des grenouilles dont le coeur était mis à nu et chez lesquelles on avait injecté une solution de salicylate dans

la veine abdominale, DE ROOIJ constata également le *ralentissement* de la fréquence du pouls, mais surtout *l'augmentation du travail utile du coeur à chaque contraction.* A divers points de vue, l'action du salicylate de soude sur le coeur rappelle celle de la digitale. On ne peut cependant *pas le ranger parmi les cardiotoniques véritables*, parce que le ralentissement du pouls dépend presque exclusivement de l'excitation du vague et que le salicylate est sans aucune action sur le myocarde. Comme d'autre part le salicylate de soude n'a aucune action angiotonique, on ne saurait nullement identifier son action avec celle de la digitale. Ce qui pour le thérapeute est un point capital à considérer, c'est que chez l'homme *les doses médicinales ordinaires n'ont d'autre effet que de ralentir le pouls, sans produire le moindre abaissement de la pression sanguine;* parfois même on constate après leur administration une augmentation légère de celle-ci (MARAGLIANO).

Si l'on ne peut considérer l'acide salicylique et le salicylate de soude comme des cardiotoniques vrais, on *ne saurait davantage les ranger parmi les diurétiques vrais.* C'est pour ce motif que j'ai tout au plus pu leur attribuer une place parmi les diurétiques diosmotiques (sels inorganiques III, p. 249). Ils ne possèdent aucune affinité spécifique etc. pour les cellules rénales, et passent dans toutes les sécrétions, dans tous les liquides de l'économie (exsudats, transsudats, lait, suc gastrique, bile: BONGERS, MOEREL). La réaction caractéristique qu'ils donnent avec le perchlorure de fer (coloration violette qui persiste après ébullition) permet aisément de déceler leur présence dans l'urine. Celle-ci peut contenir environ 95°/$_0$ de l'acide salicylique ou du salicylate de soude ingéré. Cependant, grâce à leur action saline et à leur élimination par les reins, la diurèse est augmentée dans une certaine mesure; cette action est plus marquée pour l'acide salicylique que pour le salicylate de sodium (HUBER), et pour le salicylate d'ammonium que pour le sel de sodium (SCHREUDER). Si les auteurs ne s'accordent pas sur la supériorité comme diurétiques de l'acide salicylique et de ses sels sur tout autre sel d'oxacide ne se décomposant pas dans l'organisme (RODZAJEWSKY, BARDIER et FRENKEL, BONDZYNSKI, MOEREL), ils sont unanimes à reconnaître que l'administration des composés salicylés favorise l'élimination de l'acide urique par l'urine (HORBACZEWSKI, SALOMÉ, SCHREIBER ET WALDVOGEL, FAWCETT). Cet effet ne se produit toutefois que sous l'influence de fortes doses et est très passager.

L'élimination d'une plus grande quantité d'acide urique peut naturellement être l'indice d'une *modification produite dans les échanges organiques.* Nous sommes ainsi amenés à nous demander quelle est l'action exercée par l'acide salicylique sur les *échanges organi-*

ques. Je n'ai pas besoin de vous dire que cette question a été examinée et considérée de tous les côtés, surtout en vue de l'interprétation de l'action antipyrétique. Des recherches exactes, instituées par WOLFSOHN, CARL VIRCHOW, SALOMÉ nous apprennent qu'il faut admettre une *désassimilation plus grande de l'albumine*, comme le démontre l'augmentation de la quantité d'urée excrétée. Les résultats publiés par ces auteurs s'accordent complètement avec le résultat de recherches instituées à ma clinique sur des malades auxquels on administrait le salicylate de soude à l'intérieur (recherches qui ont fait l'objet d'une communication, il y a plus de 20 ans, à l'assemblée générale de la société Néerlandaise pour l'avancement des sciences méd. à Dordrecht). Ainsi, chez un malade soumis à un régime alimentaire uniforme, qui à l'état normal éliminait 22,6 gr. d'urée en 24 heures, cette quantité s'éleva à 27,8 sous l'influence de l'administration du salicylate de soude (à 23,4 avec le benzoate de soude). Il en résulte que pour *expliquer l'effet antipyrétique* du salicylate de soude on ne peut pas invoquer, comme on l'a fait pour la quinine, le ralentissement des échanges organiques qui s'accompagne nécessairement d'une diminution dans la production de chaleur. D'autre part l'action angioplégique de l'acide salicylique et de ses composés est d'une importance tout-à-fait secondaire. Cependant on ne fait que se louer de l'action antipyrétique de ces agents thérapeutiques dans diverses affections fébriles (BUSS, FÜRBRINGER, RIESS, NATHAN, SENATOR, JOHANNSEN, FISCHER). C'est qu'à mon avis, que nous ne connaissons pas suffisamment les processus pathologiques et la sensibilité des divers organes chez le fébricitant, pour nous rendre compte des différences si manifestes, chez l'homme bien portant et chez les malades, entre les modifications de la régulation thermique d'une part, et celles des échanges organiques de l'autre (ZIMMERMANN, GEDL).

L'acide salicylique et ses sels alcalins sont du nombre des substances qui se combinent dans l'organisme à l'acide amidoacétique, le *glycocolle* (I, p. 126). Ils s'éliminent donc en partie par l'urine sous forme d'*acide salicylurique.* Cette combinaison avec le glycocolle a-t-elle quelque rapport avec l'action antirhumatismale, antipyrétique? Cette question se présente involontairement à l'esprit. Moi-même j'ai essayé il y a une vingtaine d'années de contribuer à résoudre la question. Je n'ai pas seulement déterminé la quantité d'acide salicylique combinée au glycocolle que contenait l'urine, mais j'ai institué des recherches cliniques dans le but d'examiner les vertus antirhumatismales du benzoate de soude et d'autres sels d'acides se combinant au glycocolle (entr' autres l'acide quinique). Pour ma part, je n'hésite pas à répondre négativement à la question

posée plus haut, bien qu'on puisse constater chez quelques malades une action favorable par l'administration de hautes doses de benzoate de soude (2 à 3 fois plus grandes que celles du salicylate de soude, SENATOR). La constitution chimique analogue de ces deux acides fournit de ce fait une explication satisfaisante; *la combinaison avec le glycocolle n'intervient en aucune façon dans l'action thérapeutique des composés salicylés.* D'ailleurs l'acide salicylique, de même que l'acide benzoïque, ne se combinent pas seulement au glycocolle, mais aussi à l'acide glycuronique, comme le démontre la déviation à gauche du plan de polarisation par l'urine (FLEISCHER, MOEREL). Cette combinaison n'a pas plus d'importance au point de vue de l'interprétation de l'action thérapeutique, que la légère glucosurie qui se produit souvent chez le lapin par l'administration interne de fortes doses de salicylate de soude (MOEREL). L'acide salicylique se combine-t-il également en partie à NH_2 et s'élimine-t-il sous forme de *salicylamide* d'une manière analogue à l'acide benzoïque, aux dépens duquel se forme une certaine quantité de benzamide (Mosso), c'est ce que je ne saurais dire. Quant à l'augmentation des *acides éthylsulfuriques* contenus dans l'urine, je puis affirmer en me basant sur de nombreuses expériences instituées dans mon laboratoire, qu'on ne l'observe jamais lorsqu'on administre l'acide salicylique à l'état de pureté. Dans les premiers essais cliniques institués avec l'acide salicylique on ne disposait pas toujours d'un produit pur et encore de nos jours il en est parfois ainsi. Cette substance pharmaceutique semble parfois laisser à désirer, ainsi que KOËLIN put s'en convaincre en 1897 : un de ses malades succomba après avoir ingéré 5 grammes d'une poudre farineuse, de coloration brun verdâtre, contenant une forte quantité de phénol, qui avait été délivrée comme de l'acide salicylique pur. La préparation de *l'acide salicylique aux dépens du phénol* eut naturellement souvent pour conséquence de *mêler au produit une quantité plus ou moins grande d'acide phénique.* En ingérant de l'acide salicylique d'une telle provenance dans l'organisme, on doit nécessairement constater une augmentation de la quantité d'acide éthylsulfurique dans l'urine; elle est uniquement due à l'absorption du phénol, dont la présence d'ailleurs leurs s'annonce souvent dans ces cas par la coloration foncée (I, 320) spécifique etc. Et voulez-vous maintenant la preuve que le „quandoque bonus dormitat Homerus" s'applique aussi parfois à nos savants modernes? Lisez dans ce cas le travail de WOLFSBERG, où il expose d'une manière subtile comment l'acide salicylique et le glycocolle se combinent et forment un corps nouveau, l'oxindol, aux dépens duquel se forme l'indigo dans l'urine. Cette hypothèse subtile a exclusivement pour but d'expliquer la coloration vert noirâtre des urines après l'administration

de l'acide salicylique, alors que cette coloration, comme l'a démontré FLEISCHER, est due uniquement à la pyrocatéchine et à l'hydroquinone se formant aux dépens du phénol qui se trouve mélangé à l'acide salicylique. Quant à l'indigo, il n'est pour rien dans cette coloration, pas plus que l'acide salicylique.

Avant de passer à l'emploi thérapeutique du salicylate de soude, je dois signaler à votre attention l'*action contraire* et l'*idiosyncrasie* (salicylisme) que l'on peut observer à la suite de l'administration de l'acide salicylique et insister notamment sur la sensibilité de l'appareil sexuel vis-à-vis de ces agents médicamenteux. Ici encore vous pouvez reconnaître plus d'un trait de parenté avec la quinine. Tout comme pour le cinchonisme, les manifestations cutanées prédominent dans le salicylisme. L'administration interne ou l'application externe de l'acide salicylique (LEWIN, ERB, ROSENBERG, BEIER) peut provoquer des érythèmes rubéoliformes ou scarlatiniformes, l'érythème papuleux, l'urticaire, la dermatite vésiculeuse et bulleuse, le purpura, et même la gangrène cutanée.

Une élévation considérable de la température, accompagnée de frissons, peut aussi s'observer, mais elle est infiniment plus rare qu'après l'administration de la quinine. Parmi les autres caractères du salicylisme, je citerai: les bourdonnements d'oreille, les troubles de la vue, le délire, la dyspnée, des hémorragies siégeant au niveau de diverses parties du corps mais principalement de la muqueuse nasale, ainsi que l'état de *collapsus*. Je dois toutefois reconnaître que ces phénomènes toxiques ne s'observent qu'après de *hautes doses*, et si chez nous nous constatons rarement les symptômes du salicylisme, peut-être bien faut-il attribuer ce fait au dosage prudent adopté dans notre pays. J'ajouterai que SCHILLING a prétendu — mais je n'ai pu vérifier le fait — que l'on peut prévenir non seulement le salicylisme, mais encore le cinchonisme par l'administration simultanée du seigle ergoté (ergotine).

L'action de l'acide salicylique et de ses sels sur l'appareil sexuel a été mise en lumière par SCHUCKARDT, WACKER et d'autres; qui ont vu se produire sous leur influence l'*avortement* chez les femmes enceintes et des *métrorrhagies* en dehors de la grossesse. C'est sur ces faits que l'on s'est basé pour recommander le salicylate de soude comme emménagogue dans la dysménorrhée, l'aménorrhée. L'influence de l'acide salicylique et de ses sels sur les fonctions sexuelles se manifesterait également chez l'homme; ils diminueraient l'appétit sexuel et produiraient même l'impuissance, ce qui me paraît fort douteux.

Puisque nous parlons de l'action de l'acide salicylique sur l'appareil urogénital, j'ajouterai quelques mots au sujet de l'action nuisible

que cet acide et ses sels *exerceraient sur les reins.* Je n'ai pas en vue ici l'apparition de peptone dans l'urine, car les données publiées à ce propos (PICCININI) ont été obtenues par l'emploi d'un procédé de recherche défectueux précipitant l'urobiline, laquelle donne les réactions du biuret. Je fais allusion à l'*albuminurie*, la *cylindrurie*, l'*hématurie* que l'on a maintes fois constatées à la suite de l'administration de l'acide salicylique. Pour ma part, j'éprouve une tendance à attribuer ces symptômes d'une néphrite toxique légère plutôt au phénol que contient l'acide salicylique insuffisamment purifié qu'à l'acide salicylique. Toutefois les expériences de MOEREL instituées chez des animaux m'empêchent de nier que les salicylates *puissent* produire l'albuminurie et une néphrite légère. Ici encore tout dépend de la dose. *Le salicylate de soude pur, administré à doses thérapeutiques, n'a pas d'action nuisible sur le rein;* et s'il en a, ce n'est que chez des individus prédisposés au salicylisme lui-même.

Emploi thérapeutique. Quand on passe en revue les nombreuses applications thérapeutiques de l'acide salicylique et du salicylate de soude, préconisées dans ces vingt dernières années, on serait tenté de croire que BOCK, s'il avait composé ses rimes de nos jours, leur aurait appliqué, bien plutôt qu'au tartre émétique, ce distique:

„Man weiss wirklich nicht, was dies Mittel nicht schaft,
„Giebt man 's in Mixtur mit Lakriziënsaft".

(On ne sait vraiment pas à quoi ce médicament ne pourra servir, s'il est administré en solution avec du jus de réglisse.)

Nous avons parlé de ses propriétés *antiseptiques* (I, 362, 363), *cholagogues* (III, 278), *diurétiques* (III, 270); nous examinerons à présent sa valeur comme *antirhumatismal*, *antipyrétique*, *analgésique*. Bien que son action ne soit *réellement spécifique*, c.-à-d. à la fois antirhumatismale, antipyrétique et analgésique que dans le *rhumatisme articulaire aigu*, on a utilisé cependant ses propriétés *analgésiques* dans toutes les affections rhumatismales: *rhumatisme articulaire chronique*, *rhum. muscul.*, *arthrite rhumatoïde*, *arthrite déformante* *arthrite goutteuse*, *arthralgies* (GERMAIN SÉE). L'usage de l'acide salicylique comme *antipyrétique* dans la *fièvre typhoïde* (FÜRBRINGER, SENATOR), dans les *fièvres septiques* (FÜRBRINGER), dans la scarlatine (SALKOWSKI) a fait son temps, et comme *antimalarique* il s'est montré tout à fait insuffisant (HILLER, PEL). En revanche dans la *tuberculose* et la *pleurésie* il est encore en grand honneur chez beaucoup de médecins; on le prescrit fréquemment, associé ou non à l'arsenic (III, p. 153), pour combattre la fièvre chez les tuberculeux. Je ne vois pas quel avantage on peut en retirer, puisqu'il est démontré depuis longtemps que dans la phtisie chronique le repos et le bon

air sont les antipyrétiques à la fois les plus efficaces et les plus inoffensifs, tandis que dans la tuberculose aiguë les agents chimiques, d'ailleurs impuissants à combattre la fièvre continue, sont fréquemment nuisibles. Depuis les publications de AUFRECHT (1883), GASPARINI, HERZ et d'autres, le salicylate de soude est considéré comme doué d'une action vraiment spécifique dans la *pleurésie séreuse.* Autrefois dans la pleurésie séreuse, tant aiguë que chronique, la cantharide était le mot d'ordre du traitement; aujourd'hui le mot d'ordre est: du salicylate de soude. Sans vouloir remonter le courant et tout en comprenant que le salicylate de soude soit administré aussi contre la *péricardite séreuse* (ABBOT), j'estime cependant que *l'action directe de cet agent médicamenteux sur la résorption de l'exsudat n'est nullement démontrée.* Et encore ici je me range plutôt du côté de VOLLAND, qui n'attribue au salicylate de soude qu'un rôle tout à fait secondaire dans la résorption, celle-ci se produisant surtout par l'effort de la nature, que du côté des panégyristes enthousiastes comme DOCK, HECHT, POLIAKOFF et d'autres. A ceux qui pensent que la résorption de l'épanchement est due à l'action diurétique du salicylate de soude, le médecin sceptique, qui connaît le faible pouvoir diurétique des salicylates comparé avec celui d'autres diurétiques, demandera si l'augmentation de la diurèse consécutive à l'administration du salicylate, n'est pas simplement la conséquence de la résorption, et si nous ne nous laissons pas induire en erreur par le „post hoc propter hoc" (AUFRECHT). Cette objection est d'autant plus justifiée que nous voyons fréquemment des exsudats se résorber sans l'intervention d'un médicament, tandis que d'autres persistent sans subir la moindre résorption, en dépit de l'administration prolongée du salicylate de soude. Toutefois je ne vois aucun inconvénient à l'administration de faibles doses (2 à 4 gr. par jour en prises de $^1/_4$ à $^1/_2$ gram) du médicament dans ces cas; si le malade n'en retire aucun bénéfice, il n'éprouvera de ces doses aucun dommage, pour autant que le remède ne produit pas l'inappétence.

Les propriétés analgésiques du salicylate de soude, l'action calmante qu'il exerce sur le système nerveux central ont fait recommander son emploi toute comme celui de la quinine dans les *névralgies* et même dans l'*odontalgie* (COLEY), dans certaines paresthésies comme le *prurit* (WERTHEIMER), dans la *toux convulsive*, la *maladie de Ménière*, la *chorée.*

De même que la quinine, le salicylate de soude a été plus d'une fois vanté dans le traitement des *maladies de la nutrition.* On ne l'a pas seulement préconisé dans la *goutte* où l'action analgésique et l'augmentation de l'excrétion d'acide urique justifient de tout point son administration, mais aussi dans le *diabète.* Je

vous dirai immédiatement que dans cette dernière affection, je ne puis attendre aucun effet favorable de l'acide salicylique, n'en déplaise à v. BRINCKEN, MULLER WARNEK, HAIG, MICHAELIS et d'autres. Voulez-vous que je vous en donne la raison? Eh bien! Messieurs, parce que dans un cas de diabète grave j'ai pu constater sous l'influence de l'administration du salicylate de soude une augmentation manifeste du sucre et de l'urée dans l'urine. Malgré un régime comportant l'abstention complète de substances hydrocarbonées, et malgré toutes les précautions, l'effet de l'administration du salicylate était donc tout à fait contraire à celui avancé par les auteurs. L'enseignement que j'ai tiré de ce cas m'a été doublement précieux. En effet! il me permit en même temps de provoquer pour tout de bon l'écroulement du château de cartes bâti par HEIJNSIUS, KUTHE et d'autres, c.-à-d. l'hypothèse, que le sucre et l'urée se forment dans l'organisme aux dépens du glycocolle, mode de production que G. J. MULDER croyait avoir établi. La constitution chimique du glycocolle n'était pas encore connue à cette époque, et on faisait sur le papier, avec les formules chimiques, des tours des plus séduisants. Le tour de force que MULDER avait accompli de cette manière acquit l'importance d'un fait scientifiquement démontré, après que HEIJNSIUS et KÜTHE eurent constaté l'augmentation du sucre et du glycogène dans le foie des animaux auxquels ils avaient administré le glycocolle. Moi-même j'avais contribué à confirmer l'hypothèse, en signalant que dans le diabète j'avais vu diminuer la glycosurie sous l'influence de l'acide benzoïque, et en attribuant cette diminution du sucre dans l'urine au fait, que l'acide benzoique s'était emparé du glycocolle. Mais quand je m'efforçai d'obtenir le même résultat en donnant à mes malades l'acide salicylique, je vis le sucre augmenter au lieu de diminuer, et tout le „système" s'écroulait sous nos yeux. Si j'insiste en passant sur ces méprises, c'est pour vous convaincre que dans le domaine de la science comme dans celui de la clinique, *rien ne nous instruit plus que nos propres erreurs.*

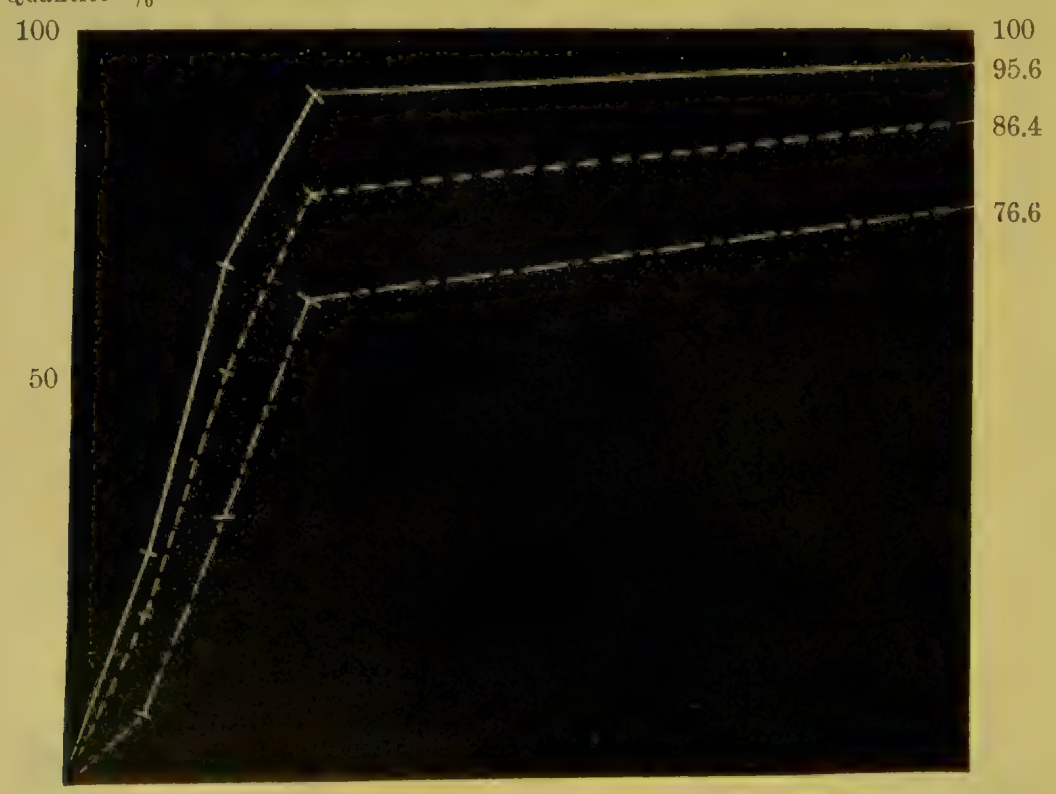
La plupart des auteurs signalent comme contre-indication à l'emploi de l'acide salicylique, *l'existence d'une néphrite.* Je crois que l'on s'exagère le danger de l'acide salicylique dans ce cas et que cette contre-indication n'existe que pour l'acide salicylique impur, auquel se trouve mélangé de l'acide phénique (n'obtient-on pas, en effet, de bons résultats de l'emploi du salicylate de soude et de théobromine?). Toutefois il importe de n'administrer l'acide salicylique et le salicylate de soude qu'avec la plus grande prudence lorsqu'il existe une inflammation du parenchyme rénal et surtout lorsque le coeur fonctionne d'une manière défectueuse.

Mode d'administration. Il est aujourd'hui bien établi que comme

antirhumatismal, *antipyrétique*, *analgésique*, il faut *préferer le salicylate de soude à l'acide salicylique*, et MOËLI qui en 1875 proposa de remplacer, comme antipyrétique, l'acide salicylique par son sel de sodium a certes accompli une oeuvre méritoire. A mon avis, on confond encore trop souvent, au point de vue de leur action, l'acide salicylique et le salicylate de soude; c'est ainsi qu'on attribue au sel de sodium en solution diluée une action irritante que seul possède l'acide salicylique libre. L'acide salicylique de notre Pharmacopée est, comme vous savez, préparé au moyen du phénol. Or, vous vous rappelez peut-être que dans la partie pharmacothérapeutique générale j'ai appelé votre attention sur les recherches du dr. MOEREL instituées avec trois variétés d'acide salicylique de provenance différente (acide salicylique préparé au moyen du phénol, obtenu au moyen de l'acide anthranilique et extrait de l'essence de gaultheria), recherches qui ont démontré que l'acide salicylique naturel est le moins dangereux. Cet acide salicylique naturel (par suite de la présence de traces d'ester méthylsalicylique) ne provoque guère de crampes, s'absorbe d'une manière plus rapide et plus complète, et paraît quitter l'orga-

Fig. XXIV.

Vitesse d'élimination par l'urine des diverses variétés de salicylate de soude.



nisme, combiné au glycocolle, en quantité plus grande que les autres variétés d'acide salicylique. Un graphique fort simple mettra clairement en relief l'élimination plus rapide et plus complète, chez le lapin, de l'acide salicylique extrait de l'essence de gaulthéria.

Toutefois c'est le salicylate de soude préparé au moyen du phénol, mais entièrement débarrassé de celui-ci — et les conditions auxquelles le salicylate doit satisfaire d'après la Pharmaeopée garantissent suffisamment la pureté du produit — qui convient le mieux aux applications thérapeutiques. Ce n'est que dans les cas où le salicylate de soude ordinaire ne serait pas toléré, qu'un essai avec le sel extrait de l'essence de gaulthérie (dont le prix est beaucoup plus élevé) serait indiqué.

Le *salicylate de soude s'administre en général par la voie stomacale, de préférence sous forme de solution.* Dans le rhumatisme articulaire aigu des adultes, la dose est pendant les premiers jours de 6 à 8 gr. (jusque 10 gr.) par jour, par prises de $^1/_2$ à 1 gr.; la potion salicylée du Formulaire d'Amsterdam (salicyl. de soude 10, eau comm. 250, extr. de réglisse 6 gr., une cuil. à soupe 8 à 10 fois par jour) convient fort bien pour les cas ordinaires. De même que pour la quinine, l'addition d'un peu *d'eau gazeuse* favorise la résorption, et suivant Müller, l'addition d'une ou deux cuillerées à soupe de vin de créosote à la mixture indiquée ci-dessus la fait plus facilement accepter par les malades. Suivant Mastbaum, il est indifférent, au point de vue de l'absorption du salicylate de soude, que celui-ci soit administré dans un liquide alcoolique faible ou dans une potion émolliente (mucilage de gomme arabique, etc.). L'exactitude de cette assertion me semble improbable, mais comme le salicylate de soude se résorbe avec une très grande facilité et qu'il n'y a pas lieu de songer à un dédoublement de ce sel dans l'estomac sous l'influence de la faible quantité d'acide chlorhydrique qui y est contenue, la question du véhicule n'a qu'une importance restreinte. Lorsque les manifestations du rhumatisme articulaire aigu sont disparues, on *diminue* les doses et, quand les douleurs ont complètement cédé, on interrompt durant une couple de jours l'administration du médicament (celui-ci agit toujours avec le plus d'énergie les premiers jours de son administration), puis on le donne à dose *plus faible* pendant le même laps de temps. L'action favorable du salicylate de soude à dose convenable se manifeste également dans les cas où l'inflammation des synoviales est peu accentuée et où l'altération des séreuses et de l'endocarde constitue le phénomène morbide dominant, donc dans les cas d'endocardite et de péricardite rhumatismale aiguë et subaiguë, à la condition toutefois de tenir compte de l'état du myocarde. La forme pilulaire ne saurait convenir, par suite du grand nombre de pilules que le malade serait contraint

d'avaler; par contre, le salicylate de soude s'administre fort bien en nature, sous forme de *poudre* ou de *cachets*, par prises de $^{1}/_{2}$ à 1 gramme.

Lorsqu'on emploie le salicylate de soude comme analgésique ou pour remplir toute autre indication thérapeutique, on ne dépassera pas la dose de 2 à 4 gr. par jour, par prises de $^{1}/_{4}$ à $^{3}/_{4}$ de gramme.

Le goût désagréable du salicylate de soude, la crainte d'irriter la muqueuse stomacale, décident parfois le médecin à recourir aux *applications externes*, alors même qu'il ne cherche à obtenir que des effets résorptifs de cet agent médicamenteux (l'action résorptive seule nous intéresse pour le moment). Dans ce cas la *voie rectale* me paraît devoir être préférée; les injections hypodermiques offrent de sérieux inconvénients par suite des hautes doses de salicylate que l'on doit injecter. Les petits lavements (2 fois par jour 50 à 60 c.c. d'une solution à 2—4$^{0}/_{0}$) agissent fort bien dans le rhumatisme articulaire aigu (Erlanger, Stein). En troisième ligne il faut ranger, à mon avis, les *applications épidermiques*, non pas de salicylate de soude, mais d'acide salicylique. Déjà en 1885 Randolph et Dixon y avaient eu recours dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu; mais ce fut surtout Bourget (et plus tard Maragliano, Jemma et d'autres) qui préconisa ce mode d'administration. On frictionne une des articulations malades avec une quantité assez forte de pommade salicylée (ac. salicyl., lanoline, essence de térébenthine āā 10 gr. pour 100 gr. d'axonge), on la recouvre ensuite à l'aide d'une compresse; cette application est renouvelée 2 à 3 fois par 24 heures. Fréquemment après 12 heures, mais presque toujours après 24 heures, l'acide salicylique apparaît dans l'urine, ce qui démontre l'absorption du médicament. Bien des cas de rhumatisme articulaire aigu peuvent être traités avec succès de cette manière, mais, comme on devait évidemment s'y attendre, l'action du remède est moins rapide et moins intense, c'est-à-dire que la résorption du médicament est moins rapide et moins complète qu'avec les autres modes d'administration. Aussi est-on fréquemment obligé, si l'on ne veut pas inutilement et inhumainement différer la disparition des douleurs et la guérison, de recourir en même temps à l'administration interne, et dans ces conditions on peut se passer de l'application épidermique. C'est pour ce motif qu'à ma clinique ce dernier mode de traitement du rhumatisme articulaire aigu, que j'ai appliqué consciencieusement pendant un temps assez long, est tombé en désuétude. J'estime qu'il n'y a lieu d'y recourir que dans les cas où l'administration interne donnerait lieu à de graves inconvénients ou bien lorsque le processus aigu a disparu et qu'il persiste un état inflammatoire subaigu dans une des articulations. Toutefois on constate parfois d'une manière manifeste que la douleur disparaît plus tôt dans l'articulation où s'est faite l'application

d'onguent que dans les autres articulations, ce qui ne dépend évidemment pas de l'action résorptive du médicament.

L'industrie chimique, si développée de nos jours, s'est efforcée de fournir au médecin un produit ayant la même efficacité que le salicylate de soude sans avoir ses inconvénients (goût désagréable, action parfois irritante). Parmi ces produits, laissez-moi vous citer le *salicylate d'ammoniaque* (MARTENSON), le *salicylate de strontium* (WOOD), le mélange de *salicylate de lithium et de sulfate de quinine* (salicylate de lithium 500 mgr., sulf. de quinine 100—700 mgr.), le *salicylate de cinchonidine* (R. B. MC CALL), tous préconisés pour leur action antirhumatismale, ainsi que le *salicylate d'ammonol* (ammonol = ammoniumphénylacétamide), dont WAUGH vante les effets analgésiques dans la migraine et la céphalée des femmes anémiques, et enfin le *salicylate de soude et de caféine* (recommandé comme emménagogue: KATZENELBOGEN). Je me bornerai également à vous énumérer les *esters de l'acide salicylique* (*salol*, *salophène*, *salacétol*, *salithymol*), dont je vous ai déjà parlé avec détails (I, 365—369), et au sujet desquels je n'ai rien de neuf à ajouter, sinon qu'il est de plus en plus évident que le dédoublement de ces esters ne doit nullement être comparée à celui des graisses et dépend avant tout de leur solubilité dans l'eau et de leur résorption (BONDZYNSKI).

En outre, on s'est efforcé de modifier la molécule de l'acide salicylique lui-même dans le but d'augmenter l'activité thérapeutique de l'acide (*acide iodosalicylique*, *acide diiodosalicylique* I, 402) ou de faciliter l'administration par voie stomacale. Parmi ces corps, je dois vous signaler l'*acide dithiosalicylique* et ses sels (LIEBREICH), auquel MAY et NORT, expérimentant à la clinique de ZIEMSSEN, ont reconnu des propriétés antirhumatismales bien manifestes et qui aurait l'avantage de ne pas produire de bourdonnements d'oreilles (par contre il provoque facilement la diarrhée). Vient ensuite l'*acide acétylsalicylique*, le dernier venu de la série: $C_6H_4 \left\langle \begin{matrix} COOH \\ O.CO.CH_3 \end{matrix} \right.$. L'étude pharmacologique de ce corps a été faite par DRESER qui le préfère à l'acide salicylique parce qu'il agit favorablement sur le coeur et ne trouble pas les fonctions de l'estomac. WOHLGEMUTH, qui fit l'essai de ce médicament dans le service de LEYDEN, le place sur le même rang que l'acide salicylique. L'expérience que j'ai acquise au sujet de cette substance (et de ses sels), à laquelle DRESER a donné le nom d'*aspirine*, me force à reconnaître que le goût de ce remède est beaucoup meilleur que celui du salicylate de soude, mais qu'au point de vue de l'action résorptive et thérapeutique, l'aspirine doit simplement être considérée comme une combinaison salicylée faible (ce qui

n'a rien d'étonnant, puisque sa solubilité est très faible et sa résorption fort lente).

Sous la dénomination d'„antirhumatine" on trouve dans le commerce un mélange de salicylate de soude et de bleu de méthylène, que je me bornerai simplement à mentionner.

Bref, personnellement je me passe aisément de toutes ces nouveautés thérapeutiques; j'estime qu'avec l'acide salicylique (comme antiseptique), le salicylate de soude (pour obtenir une action résorptive rapide) et le salicylate de bismuth (quand on recherche une action résorptive lente), on peut satisfaire à toutes les exigences de la thérapeutique.

Pour terminer, il me reste à dire quelques mots de la *salicine*, le glycoside retiré du saule, qui peut paraître un succédané de l'acide salicylique, mais qui en réalité se comporte vis-à-vis de l'organisme tout à fait comme l'acide salicylique et le salicylate de soude. Cette substance se dédouble dans l'organisme en saligénine et en glycose. Aux dépens de la saligénine se forme ensuite de l'aldéhyde salicylique et consécutivement de l'acide salicylique (I, 111) ou plus exactement un salicylate alcalin. On peut donc prévoir que la salicine, au point de vue de ses effets physiologiques et thérapeutiques, aura les propriétés d'un salicylate alcalin faible, purifié, d'un goût amer. SENATOR, MACLAGAN, RINGER, GÜBLER, PETIT, POLLARD, PEARSE ont institué des essais thérapeutiques avec la salicine et ont constaté qu'elle est douée d'une efficacité réelle dans le rhumatisme articulaire aigu; toutefois elle n'a pu s'introduire dans la pratique, pas plus aujourd'hui qu'autrefois (quand on la préconisa comme succédané de la quinine), malgré son prix peu élevé. Je dois en dire autant du *salicylate de méthyle* préparé artificiellement (ce produit, à l'état naturel, constitue l'essence de Wintergreen), de la *saligénine*, de l'*aldéhyde salicylique*, de la *salicylamide*, que l'on a recommandés de divers côtés comme succédanés de l'acide salicylique et des salicylates.

L'agent médicamenteux qui a le plus de droits au titre de succédanné de l'acide salicylique et du salicylate de soude, c'est le:

BENZOATE DE SOUDE qui, comme vous savez, se comporte de tout point comme le salicylate de soude au point de vue de sa combinaison dans l'organisme avec la glycocolle, l'ammoniaque, etc. Cependant, même à doses beaucoup plus élevées, il ne saurait remplacer le salicylate de soude dans le traitement du rhumatisme, bien qu'il puisse, comme cette dernière substance, produire une espèce de délire (MOERNER). On doit mettre en rapport avec cette dernière propriété l'action sédative qu'exerce le benzoate de soude à faible dose. Je fus un jour vivement étonné en voyant un malade atteint de paralysie pseudobulbaire et sujet à l'insomnie

me remercier pour la potion hypnotique que je lui avais prescrite. Dans un but d'expérimentation, pour étudier la combinaison de l'acide benzoïque et du glycocolle chez ces malades, je lui avais fait donner une solution contenant 3 gr. de benzoate de soude pour 150 gr. d'eau; quelque temps après, il était tombé dans un sommeil profond. Depuis j'ai fréquemment prescrit à des malades atteints d'affections diverses, pour favoriser le sommeil, 1 ou 2 gr. de benzoate de soude dans une mixture de 50—75 gr. d'eau, à prendre dans l'espace d'une demi-heure, peu de temps avant de se mettre au lit. L'action hypnotique ne se produit pas infailliblement, mais elle est cependant assez constante pour que je puisse vous recommander ce médicament, que nous avons déjà rencontré plus d'une fois sur notre chemin (I, p. 359, 360, III, p. 269) et qui est tout à fait inoffensif aux doses indiquées.

SEPTANTE-SIXIÈME CONFÉRENCE.

Antithermiques analgésiques.

E. b. 2. Propriétés générales des antithermiques analgésiques.

A. Groupe de la QUINOLINE. Kairine, Thalline, Analgène, etc., sans emploi thérapeutique.

B. Groupe du PYRAZOL. *Antipyrine.* Formule de constitution. Action locale rappelant celle d'un alcali. Action élémentaire. Influence sur les globules sanguins et sur l'hémoglobine. Action résorptive antipyrétique, comparée à celle d'autres antithermiques analgésiques. Abaissement de la température en rapport avec les échanges organiques, la perte de chaleur, etc. Action convulsivante. Action analgésique Influence peu marquée sur les battements cardiaques et sur la pression sanguine. Effets toxiques. Idiosyncrasie, action contraire, points de ressemblance avec les combinaisons iodées, antipyrinisme. *Indications thérapeutiques:* comme analgésique local et général, comme antipyrétique comme hémostatique. Contre-indications. Administration par voie rectale. Mode d'administration. Combinaisons. Migrainine, *salicylate d'antipyrine* = *salipyrine.* Action physiologique et usages thérapeutiques. Pyrosal. Pyramidon.

C. Groupe de l'ANILINE. *Acétanilide*, *antifébrine.* Action sur le sang, le coeur et les vaisseaux. Symptômes toxiques. Transformations de l'acétanilide à l'intérieur de l'organisme. *Emploi thérap.* comme analgésique, etc., moins coûteux mais plus dangereux que l'antipyrine. Dosage. Combinaisons de l'antifébrine: antinervine, exodyne, salifébrine, neuralgène. Succédanés de l'antifébrine: cosaprine, méthylacétanilide ou exalgine; acéto-toluidines; euphorine (phényl-uréthane).

D. Groupe du PARAMIDOPHÉNOL: I. Acéto-phénétidine = phénacétine. Symptômes d'intoxication, dosage; phésine, phénocole, salocole, etc. Méthacétine. Thymacétine. II. Lactophénine. Emploi thérapeutique et propriétés toxiques. Citrophène, Malakine, Neurodine, Thermodine.

E. Groupe de la PHÉNYLHYDRAZINE: Pyrodine, Hydracétine, Antithermine, Agathine, substances ne se prêtant guère aux applications thérapeutiques.

Messieurs. Les antithermiques analgésiques sont tous, du premier jusqu'au dernier, des produits artificiels créés durant ces vingt dernières années par la chimie synthétique, inépuisable autant qu'active, et mis à la disposition des thérapeutes. Aucune de ces substances ne possède une action thérapeutique spécifique, bien que toutes soient capables de produire un abaissement de température dans les fièvres continues. Cette propriété les fait considérer

par les partisans de l'antipyrèse chimique comme des acquisitions de réelle valeur. Tandis que les antipyrétiques, dont nous avons parlé jusqu'ici, n'abaissent la température que de 1 à $1^1/_2$ degré, certains parmi les antithermiques analgésiques produisent au bout d'un temps fort court un abaissement de température pouvant atteindre 2 à 3 degrés. La diminution de température que l'on constate après leur administration est l'indice de l'action dépressive ou paralysante qu'ils exercent sur les centres dont l'excitation produit une élévation de température chez l'animal bien portant (Gottlieb). On a, de divers côtés, cherché à déterminer si l'abaissement de température ainsi obtenu résultait d'une diminution dans la production de chaleur ou bien d'une augmentation de la perte de calorique (Kumagawa, Gottlieb, Riess, Chittenden, Lépine, Snyers, etc.). Il semble établi qu'en général *la perte plus considérable de calorique joue le principal rôle*, tandis que le ralentissement des échanges organiques n'est que secondaire. Il va de soi que le mode d'action de ces diverses substances n'est pas identique; aussi ne serez-vous nullement étonnés d'apprendre que de nombreuses controverses ont surgi à ce propos entre les divers auteurs qui ont institué des essais avec des substances différentes, chez des animaux différents et dans des conditions souvent entièrement dissemblables. L'action sur les échanges organiques s'exerce, non pas exclusivement sur l'albumine, mais encore d'une manière manifeste sur les hydrates de carbone (Lépine).

Tous ces agents médicamenteux sont en outre *antiseptiques, à un degré plus ou moins marqué.* Mais ce qui importe davantage au point de vue de leur emploi thérapeutique, c'est l'*action spéciale que beaucoup d'entre eux exercent sur les globules sanguins et sur l'hémoglobine.* Enfin tous développent parfois des effets „contraires" et peuvent donner lieu à des phénomènes d'idiosyncrasie, tout comme les sels de quinine et les salicylates alcalins.

Voilà quelques-uns de leurs caractères distinctifs. Mais la *propriété qui les distingue avant tout, c'est leur action analgésique.* La sensibilité du cerveau et de la moelle à ces agents thérapeutiques permet, jusqu'à un certain point, de nous rendre compte de cette propriété, mais elle ne saurait suffire à l'interpréter. Pourquoi, sous leur influence, voit-on se produire la *diminution de la sensibilité douloureuse, sans accompagnement de lourdeur ou de somnolence,* mais allant plutôt de *pair avec une réelle euphorie*, c'est ce qu'il nous est impossible d'expliquer, tout comme leurs *propriétés sédatives.* Il semble que nous soyons obligés d'admettre une sensibilité toute spéciale des centres spécifiques de la sensibilité douloureuse, sensibilité qui se manifeste déjà pour des doses de médicament restant sans effet sur les autres centres psychiques et corticaux.

La grande sensibilité du sang et du système nerveux central vis-à-vis de ces substances doit nous commander une grande prudence dans leur emploi thérapeutique. Le plus grand nombre d'entr'elles „ont été placées dans la balance et ont été trouvées trop légères". A mon avis, il n'en est que trois qui méritent d'attirer l'attention du thérapeute, à savoir: l'acétanilide (antifébrine) et l'antipyrine inscrites dans notre Pharmacopée, ainsi que la phénacétine.

Je vais immédiatement placer sous vos yeux le tableau de la troupe. Les antithermiques analgésiques appartiennent chimiquement à cinq groupes différents: *A.* le groupe de la *quinoline*, *B.* le groupe du *pyrazol*, *C.* le groupe de l'*aniline*, *D.* le groupe du *para-amido-phénol*, *E.* le groupe de l'*hydrazine.* L'ordre suivant lequel je viens de les énumérer est purement historique, de sorte que les groupes les plus anciennement connus se présentent d'abord à notre étude.

E. b. 2. *A.* ANTITHERMIQUES ANALGÉSIQUES du groupe de la QUINOLINE.

La quinine, avons-nous vu (I, p. 48, III, p. 301), est un dérivé de la quinoline Aussi comprendez-vous aisément comment la quinoline a pu s'introduire dans la pratique. On espérait pouvoir préparer la quinine au moyen de la quinoline De même que la pyridine, la quinoline est un poison énergique produisant à l'instar du curare (I, p. 55) la paralysie des terminaisons nerveuses motrices (SANTESSON) et du système nerveux central. Ce fut DONATH qui le premier, au Congrès de Londres en 1881, préconisa la quinoline comme antiseptique et comme antithermique; mais VON JAKSCH démontra bientôt après que la valeur thérapeutique de cette substance et de ses sels est insignifiante. On chercha alors à remplacer les atomes d'hydrogène de la quinoline par divers radicaux alcooliques et c'est ainsi que furent successivement introduits dans la thérapeutique: la *kairine A* (hydroxy-ethylchinoline), la *kairine M* (hydroxy-méthylchinoline), la *thalline* (para-méthoxy-tétrahydroquinoline) et leurs sels, ainsi que l'*analgène* (ortho-aethoxy-ana-monobenzoyl-amido-quinoline) et le propène, sous la patronage respectif de FILEHNE, VON JAKSCH, EHRLICH et LAQUER, MARAGLIANO, TRIPOLD, VIS, MAASS et d'autres. Je passe sous silence quelques autres produits, de minime importance, appartenant au même groupe. Le thérapeute digne de ce nom considère ces médicaments — qui jusqu'ici ne se sont montrés ni fidèles, ni inoffensifs — comme des produits chimiques, dont jusqu'à nouvel ordre il n'a pas à s'occuper. Tous ces produits, intéressants en eux-mêmes, ont été découverts en cherchant le moyen de préparer artificiellement la quinine; le thérapeute peut sans inconvénient les laisser tomber dans l'oubli.

E. b. 2. *B.* ANTITHERMIQUES ANALGÉSIQUES du groupe du PYRAZOL. C'est dans ce groupe que nous trouvons un des plus anciens et des meilleurs — je puis même dire *le meilleur — des antithermiques analgésiques*: l'ANTIPYRINE. KNORR en découvrant ce corps (en 1883) a rendu un service réel à l'humanité souffrante. Il considérait le produit qu'il venait de trouver comme l'oxy-diméthyl-quinizine; mais toutes les recherches instituées depuis lors ont démontré qu'il s'agissait en réalité du *diméthylphénylpyrazolon* $C_{11}H_{12}N_2O$. Je crois utile de vous mettre sous les yeux la formule de constitution de l'antipyrine, pour vous faire saisir immédiatement le mode de dérivation du diméthylphénylpyrazolon.

```
     H             |       H           |        (C6 H5) (1)
     |             |       |           |            |
     N             |       N           |            N
H—C ⁄ ⁀ ⁀ C—H      |  N ⁄ ⁀ ⁀ C=O      | (2) CH3—N ⁄ ⁀ C=O (5)
  ||      ||       |  ||      |        |          |      |
H—C———————C—H      | H—C——————C=H2     | (3) CH3—C══════C—H (4)
    Pyrrol.        |     Pyrazolon.    |  Diméthylphénylpyrazolon
                   |                   |      = Antipyrine.
```

L'antipyrine est très aisément soluble dans l'eau et dans l'alcool. La solution aqueuse est parfaitement limpide et incolore et ne bleuit pas le papier de tournesol, bien qu'elle présente à un degré marqué la propriété de neutraliser les acides. Elle prend, par addition de perchlorure de fer, une coloration rouge brun qui disparaît fort rapidement par l'action de la chaleur; le nitrite de potassium et l'acide acétique colorent la solution en vert. Les solutions d'antipyrine sont extrêmement diffusibles. Elles passent très facilement dans l'urine, et on les retrouve dans le lait (LEWIN, FIEUX); après injection sous la peau, on peut déceler la présence de l'antipyrine dans le suc gastrique (BONGERS).

L'application locale d'une solution d'antipyrine produit un *effet analgésique incontestable.* Sur les muqueuses, sous la peau et sur les plaies, elle produit d'abord une sensation de chaleur ou de brûlure douloureuse, qui le plus souvent ne persiste que durant peu de temps, mais qui peut être suivie de douleurs violentes. Puis la région sur laquelle l'antipyrine a exercé son action devient insensible, alors même qu'on fait agir sur elle des irritants chimiques ou mécaniques autrement fort douloureux. Le qualificatif *d'anesthésique* ou *analgésique douloureux* semble donc devoir convenir à l'antipyrine. Il est exceptionnel d'observer des phénomènes inflammatoires à l'endroit d'application; parfois cependant peut se produire une nécrose et même une gangrène des tissus. L'action locale rappelle donc de tout point celle d'un alcali faible. Aussi l'administration interne de l'antipyrine donne-t-elle de temps en

temps lieu à des vomissements, une sensation de brûlure et des douleurs stomacales plus ou moins vives.

Bien que l'action locale d'une solution d'antipyrine soit beaucoup plus énergique que celle d'une solution de quinine ou de salicylate de soude, son action *élémentaire* est toutefois assez peu marquée. Les solutions d'antipyrine possèdent des propriétés antiseptiques, mais celles-ci sont très faibles, encore plus faibles que celles de l'acide phénique. Fait intéressant qu'on n'est pas jusqu'ici parvenu à expliquer, les solutions d'antipyrine diminuent ou annihilent in vitro la toxine diphtérique, la toxine tétanique, l'abrine et le venin de serpent, malgré que leur pouvoir antitoxique soit nul chez les animaux intoxiqués par ces poisons (DELÉARDE). L'antipyrine contrarie également, bien que dans une très faible mesure, les processus de fermentation, notamment l'action de la pepsine, de la ptyaline, etc.; les solutions concentrées d'antipyrine ont seules cette propriété, de même que la faculté de diminuer ou d'arrêter les mouvements amiboïdes et l'émigration des leucocytes. On peut en dire autant pour ce qui concerne leur action sur les globules rouges.

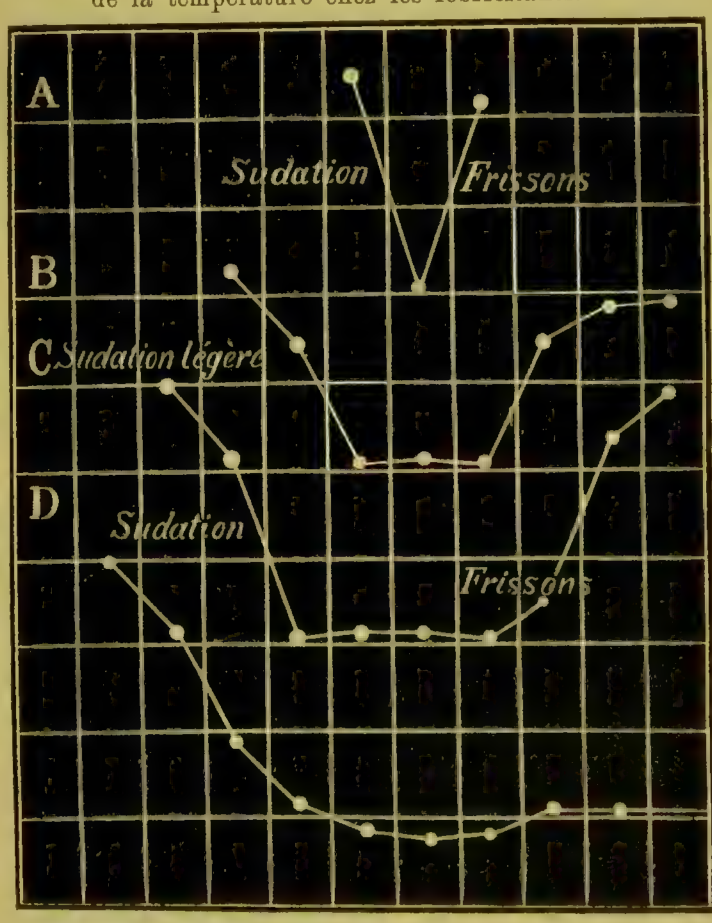
Tous les antithermiques analgésiques exercent une action plus ou moins désavorable sur les globules rouges et plus particulièrement sur l'hémoglobine. A ce point de vue, SCHMITT les divise en trois groupes. Le groupe le moins dangereux est celui auquel appartiennent l'antipyrine (dérivé du pyrazolon) et la phénacétine (amidophénol). En solution de concentration moyenne, leur action se borne à provoquer une fixation plus intime de l'oxygène sur l'hémoglobine, tandis qu' à dose très concentrée, les globules rouges sont attaqués et détruits (CINCIANI) et l'hémoglobine se transforme en méthémoglobine. Les agents compris dans le groupe de la quinoline, de l'amidophénol, de l'aniline et de l'hydrazine offrent déjà plus de danger: il déterminent la méthémoglobinémie intracorpusculaire. Mais les plus dangereux se rencontrent parmi les préparations d'aniline, qui produisent très rapidement la méthémoglobinémie et la destruction des globules rouges. L'action qualitative de ces diverses substances est donc assez analogue, mais l'action quantitative de l'antipyrine compte parmi les plus faibles, c'est-à-dire parmi les moins nuisibles.

Parmi les *effets résorptifs* de l'antipyrine il faut citer en première ligne ses propriétés *antithermiques*, qui déterminèrent FILEHNE à donner à cet agent médicamenteux le nom d'antipyrine (ἀντι, πῦρ, contre la fièvre). En effet *nous ne connaissons aucun agent chimique* capable d'abaisser aussi fortement et aussi sûrement la température dans les fièvres continues que l'antipyrine. L'abaissement de température ne se produit pas rapidement, comme avec la kairine et

la thalline, mais lentement, encore plus lentement qu'avec l'antifébrine. Les sueurs profuses et les phénomènes de collapsus, qui sont d'autant plus marqués que l'abaissement de la température est plus rapide, font totalement défaut ou sont insignifiants avec l'antipyrine. L'abaissement de la température produit par cet agent thérapeutique persiste pendant quelques heures, bien plus longtemps qu' avec aucune autre substance de ce groupe. Ensuite la température s'élève de nouveau lentement, et non pas rapidement comme avec la kairine ou la thalline, et en général on n'observe pas ces frissons violents qui, après l'administration de la thalline et de la kairine, accompagnent l'élévation de la température et que l'on constate aussi avec l'antifébrine. Toutes ces particularités sont rendues manifestes par les courbes ci-contre empruntées à un travail de Dr. P. SNIJERS, courbes qui n'ont rien de schématique, mais sont purement empiriques, et qui représentent la marche de la température chez l'homme malade après l'administration de la kairine, de la thalline, de l'antifébrine et de l'antipyrine. La ligne des abscisses indique la temps en heures, la ligne des ordonnées montre la température en degrés centigrades. La courbe relative à l'antipyrine est présentée sous un jour un peu trop favorable, car elle n'indique pas de relèvement consécutif de la température; en réalité la température est revenue à sa hauteur primitive $3^3/_4$ à 9 heures après l'administration de l'antipyrine (SANDERS).

Fig. XXV.

Influence des antithermiques analgésiques sur la marche de la température chez les fébricitants.



A. Kairine. B. Thalline. C. Antifébrine. D. Antipyrine.

L'action antipyrétique de l'antipyrine rappelle celle de la quinine, ainsi que STUHLINGER l'a encore constaté récemment. Dans les fièvres

continues l'abaissement de température, qui persiste durant un temps relativement long, s'accompagne de symptômes peu bruyants. Mais, pour beaucoup d'auteurs, l'analogie avec la quinine *n'existerait plus* quant à l'action sur les *échanges organiques* et la *production de chaleur*. La quinine est généralement considérée, aussi bien à l'état de santé que dans la fièvre, comme un agent ralentissant la combustion des substances azotées et restreignant la production d'urée. Divers expérimentateurs, il est vrai, attribuent la même action à l'antipyrine (Chittenden, Kumagawa, Umbach); on constate en effet chez le fébricitant que la production d'urée est toujours diminuée pendant la période d'apyrexie ou d'hypopyrexie. Par contre, chez l'animal bien portant, on n'a pas toujours pu constater une diminution de la production d'urée; Gottlieb a même pu observer une activité plus grande des échanges organiques sous l'influence de l'administration de l'antipyrine. D'autre part Liepelt, qui étudia les échanges gazeux chez l'homme sous l'influence de la quinine et de l'antipyrine, constata que sous l'influence de l'antipyrine l'absorption d'oxygène et l'élimination d'anhydride carbonique diminuaient sensiblement, tandis que les échanges gazeux n'étaient guère modifiés par la quinine. Pour ce qui concerne le glycose et le glycogène du foie — qui permettent de nous rendre compte des échanges pour les substances hydrocarbonées — on observe la même contradiction. Ainsi Lépine constata une diminution du glycose, allant fréquemment de pair avec une diminution du glycogène, tandis que Nebelthau trouva la quantité de glycogène dans le foie de la poule augmentée sous l'influence de l'antipyrine. Il va de soi que la diminution du glycose peut fort bien coïncider avec l'augmentation de glycogène dans le foie et s'expliquer par une décomposition moins active de ce dernier. Mais d'un autre côté il ne faut pas perdre de vue que l'espèce animale soumise à l'expérimentation est loin d'être indifférente, qu'on ne saurait assimiler les résultats obtenus chez la poule et chez les mammifères, et que pour pouvoir comparer les résultats des expériences il faut administrer la même dose par kilogr. d'animal, etc.

En outre — combien de fois n'ai-je pas déjà insisté sur ce fait — l'action physiologique et l'effet thérapeutique ne sont nullement toujours identiques. Je me bornerai à ajouter que, sous l'influence de l'antipyrine, l'élimination de l'acide urique par l'urine augmente et que cet effet se manifeste tant chez le fébricitant qu'à l'état de santé.

Quelle part revient à *l'augmentation de la perte de chaleur*, dans *l'abaissement de température* déterminé par l'antipyrine? Des expériences calorimétriques démontrent que la perte de chaleur se produit également chez l'animal bien portant (Gottlieb). L'anti-

pyrine est donc également un *angioplégique périphérique* (III, p. 74), mais son action est peu énergique, bien que Beyer ait pu constater à la suite de son administration une dilatation notable des vaisseaux (capillaires, veines). Mais sur ce point encore les opinions sont partagées. Cardi et Vallini, de même que Casimir, observèrent après l'administration de l'antipyrine un rétrécissement manifeste des vaisseaux rénaux s'accompagnant d'une diminution de la sécrétion urinaire et d'une diminution de volume des reins. Bien que personne ne songe à voir dans l'antipyrine un angiotonique central, il est cependant possible que l'antipyrine soit une de ces substances vis-à-vis desquelles les différents territoires vasculaires de l'organisme montrent une sensibilité fort différente, de sorte que par exemple il se produit une dilatation vasculaire dans la peau tandis que dans les organes internes les vaisseaux sont rétrécis.

Tout ce que je viens de vous dire peut se résumer en ces mots : c'est que nous sommes encore bien loin d'être édifiés quant au mécanisme par lequel l'antipyrine produit l'abaissement de la température. J'ajouterai qu'il est également démontré que l'hyperpyrexie purement expérimentale (qui se produit par piqûre des soi-disant centres de calorification) ne se produit pas ou seulement à un faible degré (Girard), si l'on administre l'antipyrine à l'animal ; mais ce fait encore ne nous fournit pas l'explication de l'action antithermique de l'antipyrine. On peut, en effet, se demander si l'on a affaire à une paralysie des centres de la calorification, ou bien, comme Samadowski l'a prétendu, à une *excitation* des centres qui restreignent la production du calorique.

Un point toutefois semble bien établi, c'est que l'antipyrine exerce une action manifeste sur le *système nerveux central* (cerveau et moelle). Chez l'homme, il se produit à la suite de son administration une série de phénomènes qui rappellent l'ivresse quinique et sur lesquels nous reviendrons ultérieurement ; chez la grenouille et chez les mammifères, on observe des *convulsions toniques et cloniques*, qui nous donnent le droit de considérer l'antipyrine comme un *poison convulsivant* et qui sont suivies d'un épuisement profond. Il importe ici encore de noter que la sensibilité à l'action de l'antipyrine des divers centres moteurs cérébraux et spinaux est extrêmement variable (Guibaut et Langlois). *L'existence simultanée de propriétés convulsivantes et antithermiques* pour la même substance est parfaitement conforme à ce que nous ont appris les recherches récentes de Harnack, qui attribue une action antithermique à tous les poisons convulsivants. Ce qui présente peut-être plus d'intérêt, c'est que les convulsions déterminées chez la grenouille par la strychnine cessent de se produire sous l'influence d'une forte dose d'antipyrine (Chouppe). Les recherches expérimentales

instituées en vue déterminer les modifications de la sensibilité provoquées par l'antipyrine n'ont pas abouti jusqu'ici à des résultats concluants. *L'action analgésique locale*, que l'on peut attribuer aux propriétés basiques de l'antipyrine, permettent fort bien de se rendre compte, à mon avis, pourquoi les solutions concentrées d'antipyrine appliquées directement sur l'écorce cérébrale, sur les nerfs périphériques ou sur les muscles, déterminent momentanément l'arrêt de la fonction jusqu'à ce que l'antipyrine soit entraînée dans la circulation (Battistini et Scofone), soit par la solution saline physiologique, soit par les échanges liquides dont ces tissus sont le siège (lorsque l'effet de l'antipyrine n'a pas été trop énergique). Mais cette action peut ici être mise hors de cause. Nous ne devons pas davantage tenir compte de l'action favorable que peuvent même exercer, sur les muscles volontaires de la grenouille, les solutions diluées d'antipyrine, ce qui est dû à leur réaction légèrement alcaline (Santesson). Ce qui nous intéresse uniquement, c'est le *mécanisme en vertu duquel l'antipyrine en circulation dans le sang diminue et même abolit la sensibilité à la douleur*. L'expérience clinique et les recherches expérimentales montrent que ce sont principalement les douleurs de nature réflexe qui sont favorablement influencées par l'antipyrine. Malgré cela on a pu constater plus d'une fois que, tout comme pour la *strychnine*, des excitations tactiles donnaient lieu à des convulsions tétaniques, ce qui semble bien montrer que l'excitabilité réflexe peut être exagérée sous l'influence de l'antipyrine. Certains expérimentateurs ont cru devoir conclure de ces faits que l'antipyrine, à faible dose, diminue l'excitabilité réflexe, tandis qu'à haute dose elle l'exagère (Gley et Caravias, Lépine). Cette conclusion paraît assez paradoxale, et provisoirement je me rallierais plutôt à la manière de voir de Blumenau. Cet auteur admet que l'antipyrine, au début de son action, diminue l'excitabilité réflexe, par suite de l'action stimulante qu'elle exerce sur les centres inhibiteurs des réflexes; ultérieurement se produirait la paralysie, l'épuisement de ces mêmes centres, mais simultanément se produirait la dépression des centres réflexes eux-mêmes, ce qui expliquerait la persistance de l'insensibilité à la douleur.

Les centres *présidant aux mouvements cardiaques et à la pression sanguine*, de même que le centre respiratoire, sont *relativement fort peu sensibles à l'action de l'antipyrine*. Aussi les recherches expérimentales montrent-elles que la dose mortelle d'antipyrine est assez élevée (chez le lapin 1600 mgr. par kilogr., suivant Huchard), et il ne doit pas sembler trop paradoxal de se demander (Lépine) si l'antipyrine doit être rangée parmi les agents toxiques. Je répondrai que l'action toxique de l'antipyrine chez l'homme, ou tout au moins chez certains individus, ne fait pas l'ombre d'un doute. Depuis 1883

nombre de cas d'intoxication par cet agent médicamenteux ont été publiés, et en 1890 on avait déjà signalé trois cas à issue fatale. Dans plusieurs cas d'intoxication, les troubles de la respiration, des battements cardiaques, de la pression sanguine sont tellement marqués, qu'ils semblent démentir ce que je viens de dire relativement au peu de sensibilité des grands centres de la moelle allongée vis-à-vis de l'antipyrine. Cependant la contradiction n'est qu'apparente, car les troubles que je viens d'énumérer s'accompagnent presque toujours et sont entretenus par des phénomènes inflammatoires du côté des muqueuses respiratoire et digestive: ils reconnaissent presque toujours une origine exclusivement réflexe. De même les reins ne sont guère sensibles à l'action de l'antipyrine, et, pas plus que pour la quinine, ne réagissent à son action par une augmentation de la diurèse (celle-ci diminue même sous son influence), ni par quelque trouble d'ordre inflammatoire. Et pourtant on observe dans quelques cas les symptômes d'une néphrite toxique légère, notamment quand l'antipyrine donne lieu à des phénomènes inflammatoires cutanés d'une certaine étendue (THOMPSON).

L'emploi thérapeutique de l'*antipyrine* donne lieu à des phénomènes toxiques relativement aussi fréquents que l'administration de la quinine. Le tableau clinique de l'intoxication ressemble d'ailleurs à plusieurs points de vue à celui de cette dernière substance, avec cette différence que les symptômes du côté de l'oeil et de l'oreille: la *photopsie*, l'*amaurose*, les *bourdonnements d'oreilles sont beaucoup moins marqués*. Par contre les *éruptions cutanées* sont fréquentes. Elles se présentent sous forme d'exanthème rubéoliforme ou plus rarement scarlatiniforme, d'urticaire, d'eczéma, de miliaire blanche, d'exanthème bulleux, de purpura, et peut même prendre l'aspect d'une éruption syphilitique (LEWIN, APOLANT, CASPARI, WECHSELMANN, IMMERWAHR); mais la forme la plus caractéristique de l'éruption produite par l'antipyrine est l'*oedème inflammatoire* de la peau que l'on peut observer à la face, au cou, aux lèvres, aux mains, au prépuce (JENNINGS, FREUDENBERG). Il arrive parfois que le gonflement oedémateux des paupières prend à tel point l'aspect érysipélatoïde, que l'on croit avoir affaire à un *érysipèle de la face* (WATKINS), comme dans le cas que je vous ai relaté à propos de l'action inflammatoire de l'iodure de potassium (III, p. 190). En effet, l'inflammation de la muqueuse buccale, l'angine, la formation d'ampoules au niveau de la muqueuse palatine (GRAUL), les phénomènes inflammatoires du côté de la muqueuse pharyngée et même laryngée et trachéale, que l'on peut dans quelques cas observer à la suite de l'administration de l'antipyrine et qui peuvent s'accompagner d'une dyspnée intense, nous rappellent à l'esprit le tableau clinique de l'intoxication par les iodures alcalins.

Vous vous rappelez que nous avons attribué les phénomènes inflammatoires déterminés par les iodures alcalins à l'action irritante locale de l'*iode* mis en liberté dans l'organisme. Mais pour l'antipyrine, sans qu'on sache pourquoi, les symptômes d'irritation locale font défaut dans la majorité des cas, tandis que dans quelques autres ils sont particulièrement intenses; de même on ignore pourquoi la muqueuse nasale est si rarement atteinte. Dans la plupart des cas d'exanthèmes cutanés, on observe l'*action contraire*, l'*élévation de la température*; dans un cas le thermomètre marquait 40°,5 et cette état fébrile s'accompagnait de symptômes de collapsus (Laache, Hensschen, Aronssohn). Le collapsus et la cyanose ont surtout été observés chez des malades atteints de fièvre typhoïde, de tuberculose pulmonaire, de rhumatisme articulaire aigu. Quant à l'action nuisible de l'antipyrine sur le sang, qui se manifeste par la méthémoglobinémie, elle est extrêmement rare et s'observe exclusivement dans les cas où, au cours de l'affection fébrile, la résistance des globules sanguins est considérablement réduite.

Comme phénomènes toxiques ou idiosyncrasiques provoqués par l'antipyrine, on peut observer, outre l'action contraire, les exanthèmes, etc., des troubles importants du côté du système nerveux central. Tuczek eut l'occasion d'observer un cas d'empoisonnement par l'antipyrine, qui rappelait l'épilepsie (chez un enfant de 14 ans); Batten et Bokenham ont relaté un cas où les symptômes rappelaient de tout point ceux de la sclérose latérale. Vous n'ignorez pas, d'ailleurs, que fréquemment les affections systématiques du cerveau, de la moelle, des nerfs périphériques reconnaissent une origine toxique. A ce propos je vous citerai un fait qui m'a particulièrement frappé. Un malade, considéré comme atteint de *sclérose en plaques* typique, avait servi durant plusieurs années de suite comme sujet d'examen, lorsqu'un jour on apprit qu'il était entièrement guéri: la sclérose en plaques n'avait été chez lui que la manifestation d'une intoxication alcoolique chronique. L'emploi de l'antipyrine ne donne pas seulement lieu à des phénomènes d'intoxication aiguë, mais encore à un empoisonnement chronique. Les effets agréables produits par cet agent thérapeutique font que certaines personnes en abusent au point de ne plus pouvoir s'en passer. C'est ce quel l'on a appellé l'*antipyrinomanie* (Capelletti), et qu'à mon avis on désignerait plus exactement sous le nom d'antipyrinisme. Les phénomènes qui caractérisent cet état sont: l'anorexie, la pâleur. les bourdonnements d'oreille et une faiblesse musculaire marquée. Ils disparaissent assez rapidement quand le malade se déshabitue progressivement de l'usage de l'antipyrine. Chez les animaux (chiens) l'intoxication chronique par l'antipyrine détermine la diminution de l'excitabilité réflexe,

une démarche ataxo-spastique et la paralysie de la partie postérieure de la moelle épinière (MAZETTI). Les expérience de CINCIANI ont montré en outre que les cellules hépatiques et rénales étaient le siège de lésions dégénératives manifestes.

Empoi thérapeutique. L'ACTION ANALGÉSIQUE est à tel point dominante que l'on serait tenté, avec les Français, de remplacer la dénomination d'antipyrine donnée par FILEHNE, et d'y substituer celle d'*analgésine*, *anodyne* (ὀδυνη = douleur), *parodynine.* La *solution à 2—5°/₀, employée en applications externes*, donne de bons résultats dans le *traitement des maladies des muqueuses* et notamment de la muqueuse de l'appareil génital (VIGNERON), car en abolissant temporairement la sensibilité, elle permet de faire des applications de subliné, de nitrate d'argent, sans provoquer aucune douleur. On a également recommandé l'action analgésique des injections hypodermiques d'antipyrine en ophtalmologie, en otiatrie, en laryngologie et en gynécologie. Toutefois ce dernier mode d'administration détermine toujours, à l'endroit d'application, de fortes douleurs qui s'apaisent, il est vrai, rapidement mais qui n'en sont pas moins fort désagréables. L'injection faite profondément dans les muscles, dans la sciatique par exemple (KUHN), aurait aussi une action analgésique bien marquée. Mais c'est surtout quand on administre l'antipyrine par voie stomacale que ses *vertus analgésiques dans les névralgies et les douleurs d'origine réflexe se manifestent d'une manière remarquable.* La *migraine*, la *névralgie faciale*, l'*otalgie*, la *sciatique*, les *coliques hépatiques* (STISOVER), saturnines (DEVRE et CHÂTIN) et menstruelles, les douleurs de l'accouchement (PHILLIPS, SELIGMANN), la *gastrodynie et la pleurodynie*, toutes les *douleurs articulaires et rhumatismales* et même celles de la phlébite rhumatismale (LANCEREAUX), en un mot tous les états fébriles ou afébriles accompagnés de manifestations douloureuses, sont fréquemment influencés d'une manière très favorable par l'antipyrine. C'est à BLAKE WHITE, UNGAR, GERMAIN SÉE et MARTIUS, ainsi qu'à LÉPINE et HUCHARD que revient l'honneur d'avoir signalé avec insistance cette thérapeutique symptomatique.

Une dose d'un demi-gramme, répétée au besoin un certain nombre de fois, paraît en général suffisante pour produire cette action analgésique chez l'adulte. J'ajouterai que quelques médecins considèrent l'antipyrine, de même que la quinine, comme un remède fidèle dans le traitement de la *chorée* (LEGROUX), du *mal de mer* (DUPUY), de l'*asthme* (BATES), du *diabète insipide* (OPITZ), de la *polyurie*, du *diabète sucré*, de la *laryngite striduleuse* (PERCEVAL), de la *toux convulsive* (SONNENBERG, GUIBERT, SALOMÉ), de l'*épilepsie* (POTTS), de l'*angine de poitrine* (G. SÉE). On a également recommandé l'antipyrine comme un des meilleurs *antiga-*

lactagogues, et certains auteurs lui attribuent une *action anaphrodisiaque.*

Les premiers essais de l'antipyrine comme *antithermique* soulevèrent un enthousiasme tel qu'on en vit bien rarement pour d'autres médicaments. Il n'est guère d'affection fébrile où l'on n'y eut pas recours. NEUMANN, FRIEDLÄNDER, HAAS, PRIBRAM vantèrent à l'envi l'action sûre et rapide qu'il exerce sur la température. Certes l'antipyrine possède cette vertu; mais l'abaissement de la température qu'elle provoque n'est *nullement* favorable au malade, comme le démontrent les phénomènes de collapsus que l'on n'observe que trop fréquemment dans les maladies fébriles où l'on administre l'antipyrine. Aussi est-ce à juste titre que dès le début on a signalé comme contre-indications à l'emploi de l'antipyrine, la *faiblesse des contractions cardiaques, l'épuisement, l'adynamie.* Lorsqu'il y a indication à abaisser une température trop élevée qui met la vie en danger, l'hydrothérapie constitue, vous le savez, le seul vrai antithermique. Pour diminuer la fièvre, on a prescrit l'antipyrine, chez l'adulte, à la dose de 1 à 2 gr. plusieurs fois par jour. La pharmacopée danoise indique comme doses maximales 1 gr. par dose et 4 gr. par jour, tandis que la pharmacopée suisse indique 2 gr. par dose et 6 gr. par jour.

Il me reste à mentionner une autre indication thérapeutique de l'antipyrine; je fais allusion à l'usage externe de l'antipyrine comme *hémostatique.* Recommandé dans ce but par CASATI et HÉNOCQUE contre l'*épistaxis*, et plus tard aussi contre l'hémoptysie (OLIKHOW), l'antipyrine est préférée pas certains médecins à l'ergotine et au perchlorure de fer comme hémostatique local. Il est hors de doute qu'un tampon d'ouate imprégné d'une solution d'antipyrine à 5 %, peut rendre des services, notamment dans l'épistaxis et dans toutes les hémorragies externes (WEST). D'autre part si l'on peut conclure a priori de l'action vaso-constrictrice et angiotonique, admise par plusieurs auteurs, que l'antipyrine doit exercer une action hémostatique (BATTISTINI et SCOFONE), on ne doit cependant admettre que sous bénéfice d'inventaire l'action hémostatique générale de ce remède administré par voie interne (5—7 gr. par jour, BRASSE).

Parmi les applications externes, il faut ranger l'administration *par voie rectale.* On y recourt principalement lorsqu'on désire produire une action analgésique sur les organes pelviens (vessie, uterus, prostate: SCHREIBER, WENDELSCHMIDT); dans la *dysenterie* un lavement de 30 à 40 centim. cubes d'une solution d'antipyrine à 5 % permet d'obtenir une action à la fois analgésique et hémostatique (ARDIN).

Mode d'administration. Pour l'administration interne l'antipyrine

se prescrit de préférence sous forme de poudre (en cachets ou capsules). La solution d'antipyrine a, en effet, une saveur brûlante désagréable, qui suivant BATTENBURG, serait parfaitement masquée par le café. En vertu de son caractère basique, l'antipyrine se combine à une série de corps, de sorte qu'en l'associant à d'autres médicaments, on s'expose à provoquer la formation de précipités, la décomposition des corps mélangés, etc. C'est pourquoi je vous recommande de ne pas la prescrire en combinaison avec le phénol, le tannin, le sublimé, le calomel, la solution d'iode, l'hydrate de chloral, le salicylate de soude, le carbonate de soude, etc. Toutes ces substances, ainsi que beaucoup d'autres, sont incompatibles avec l'antipyrine.

Les *associations médicamenteuses* dans lesquelles entre l'antipyrine et qui méritent de fixer l'attention sont les suivantes : la combinaison de l'antipyrine avec le bromure de potassium et le bromure d'ammonium (recommandée contre l'épilepsie par POTTS) ; le produit, imaginé par OVERLACH, qui lui a donné le nom de *migrainine*, et constitué par un mélange de 85 p. d'antipyrine, 9 p. de caféine, 6 p. d'acide citrique ; la *cocapyrine* composée de 1 partie d'antipyrine pour $^1/_{100}$ de cocaine et réservée pour l'usage externe.

Les combinaisons chimiques de l'antipyrine ainsi que ses produits de condensation et de substitution ne sont pas officinaux dans notre pays. Nous avons déjà parlé de l'*iodopyrine* (= antipyrine iodée $C_{11}H_{11}IN_2O$) à propos des désinfectants (I, p. 396) et de la *ferripyrine* ($Fe_2Cl_6 . 3 (C_{11}H_{12}N_2O)$ à propos des hématiques et des astringents (II, p. 489). Quant aux autres composés de cet ordre, je ne m'y arrêterai pas pour le moment et je me bornerai à citer le *tussol* ou amygdalate d'antipyrine ($C_{11}H_{12}N_2O\ C_8H_6O_3$), recommandé par REHN et ROTHSCHILD dans la coqueluche et par par CATTANEO d'une manière générale comme antithermique analgésique, l'*anilinpyrine* (GILBERT et YVON), la *tolypyrine* (GUTTMANN, AUJESZKY), le *tolysal* (salicylate de tolypyrine), l'*hypnal* (chloral-antipyrine).

Je ferai exception en faveur d'un de ces produits, obtenu par la combinaison de l'acide salicylique avec l'antipyrine : le *salicylate d'antipyrine* ou SALIPYRINE $C_{11}H_{12}N_2O.\ C_7H_6O_3$. Ce produit, préparé pour la première fois par AMATO en 1888 et expérimenté cliniquement d'abord par RANDOZZO, fut introduit par SCHÖLLER en Allemagne, où GUTTMANN soumit à l'épreuve ses vertus antithermiques. MOSENGEIL et STENSING lui ont attribué la valeur d'un spécifique contre l'influenza et FÜRST partage cette opinion : il serait particulièrement efficace dans l'influenza chez les enfants, à la condition qu'il soit administré de bonne heure. On ne saurait

considérer la salipyrine comme un spécifique contre l'influenza, dont l'action serait analogue à celle de la quinine dans la fièvre intermittente ou du salicylate de soude dans le rhumatisme articulaire aigu (GOGREIVE, WITTIG), bien que ce médicament semble être d'une réelle efficacité comme analgésique, comme antirhumatismal (KOLLMAN, KRONFELD) et même comme hémostatique dans les métrorrhagies (ORTHMANN). Il importe d'être prudent dans le dosage de ce remède et de ne pas suivre le conseil de ceux qui, ne tenant compte que de la constitution de ce produit, pensent qu'on peut l'administrer à dose double de celle de l'antipyrine. Des manifestations idiosyncrasiques peuvent s'observer à la suite de l'emploi de la salipyrine, comme le montre le cas publié récemment par SCHMEY, bien que sa solubilité dans l'eau soit très faible.

Je signalerai encore, pour être complet, *l'acétylsalicylate d'antipyrine* ($C_9 H_8 O_5 . C_{11} H_{12} N_2O$), que l'on a désigné sous le nom de *pyrosal* et que BURGHART, à la suite d'essais institués à la clinique de Leyden, considère comme un bon succédané de la salipyrine.

Parmi les nombreux corps du groupe du pyrazolon, que l'on peut obtenir par synthèse et qui ont été introduits dans la thérapeutique — comme succédanés ou rivaux de l'antipyrine — je dois encore citer le *pyramidon* ou phényldiméthyl-diméthylamidopyrazolon.

```
           N—C6H5
          /      \
CH3—C          C—O
      ||          ||
CH3—C———C—N = (CH3)2
```

FILEHNE a chanté ses louanges, parce que son action est trois fois plus intense que celle de l'antipyrine, que notamment l'abaissement de la température qu'il détermine est plus lent et persiste plus longtemps. KOBERT et d'autres l'ont surtout préconisé chez les phtisiques (200—300 mgr. plusieurs fois par jour dans un verre d'eau), tandis que BRANDEN, après des essais institués chez des typhoïdiques, le considère comme un remède infidèle et non dépourvu de danger. HOFFMANN a récemment recherché ce que devient le pyramidon dans l'organisme. On ne retrouve pas de traces dans l'urine ni du pyramidon lui-même, ni de ses produits de transformation éventuels. Personnellement je n'ai aucune expérience relativement à l'action de cette substance.

E. b. 2. *C.* ANTITHERMIQUES ANALGÉSIQUES DU GROUPE DE L'ANILINE.

L'aniline est un dérivé direct du benzol: l'amidobenzol: $C_6 H_5 N_2$. De même que le benzol se transforme par hydrosynthèse en phénol (I, p. 120) dans l'organisme animal, de même l'amidobenzol se transforme en amidophénol, notamment en para amidophénol $C_6 H_5$ p. HO NH_2. Celui-ci à son tour, en se combinant à l'acide sulfurique et à l'acide glycuronique, donne lieu à la formation d'acides éthersulfuriques et d'acides glycuroniques combinés L'action

toxique de l'aniline, et plus particulièrement son action spéciale sur le sang, caractérisée par la transformation de l'oxyhémoglobine en méthémoglobine, de même que l'action profonde qu'elle exerce sur le système nerveux central, sont connues depuis longtemps. Aussi est-ce par un pur effet du hasard que l'on a découvert un agent doué de propriétés thérapeutiques parmi les dérivés de l'aniline. Cette substance est une anilide, c'est-à-dire un produit dérivé de l'aniline par substitution d'un résidu acide à un atome d'hydrogène de NH_2. Je veux parler de l'ACÉTANILIDE $C_6H_5.NH(COCH_3)$, désignée en raison de ses propriétés antithermiques énergiques sous le nom d'ANTIFÉBRINE. C'est principalement LÉPINE qui a fixé l'attention sur les nombreuses propriétés thérapeutiques de l'acétanilide, et pendant un certain temps elle semblait appelée, en France du moins, à détrôner l'antipyrine. Elle en possède, en effet, la plupart des propriétés, n'a pas comme l'antipyrine un caractère basique, coûte relativement fort peu, et n'a pas le goût désagréable de l'antipyrine, bien que sa saveur soit légèrement brûlante. Mais bientôt se manifestèrent les inconvénients de cet agent thérapeutique et, après qu'on eut préconisé de tous côtés son emploi, on observa des cas d'intoxication en si grand nombre (KRONECKER, LOEWENTHAL, FALK, NEWTON et d'autres), que de toute part on recommanda une grande prudence dans son administration. Si l'on compare l'action de l'antifébrine à celle de l'antipyrine, on doit reconnaître qu'au point de vue des effets locaux cette dernière l'emporte sur sa rivale, mais que l'action élémentaire et surtout l'action résorptive de l'antifébrine sont beaucoup plus énergiques que celles du diméthylphénylpyrazolon. Ses effets élémentaires ne l'élèvent pas au rang d'un antiseptique bien puissant, mais en font néanmoins un microbicide d'une certaine valeur (FROTHINGHAM). L'action élémentaire que l'antifébrine exerce sur le sang la range parmi les poisons du sang. Sous son influence, l'hémoglobine se transforme en méthémoglobine, tant en dehors de l'organisme qu'à l'intérieur de celui-ci (HÉNOCQUE, LÉPINE, HERCZEL), tout comme par l'aniline. Les globules rouges peuvent rester cependant intacts, et la méthémoglobinémie peut disparaître entièrement sans que la méthémoglobine passe dans le plasma sanguin, de manière que ce processus mérite le nom de méthémoglobinocytémie. Mais quand la dose d'antifébrine est considérable et que son action toxique se prolonge, il se produit une méthémoglobinémie véritable avec toutes ses conséquences (I, p. 294, 295). L'action de l'antifébrine sur le système nerveux central offre encore plus d'importance que celle exercée sur le sang. Cette action est paralysante d'emblée. Parfois, il est vrai, on observe quelques convulsions, mais elles ne sont nullement constantes. Constants

sont en revanche le coma, la paralysie totale, la diminution, voire même l'abolition de l'excitabilité réflexe (Weil), au point que non seulement les convulsions produites par la strychnine, mais aussi celles provoquées par la nicotine disparaissent sous l'influence de l'acétanilide (Bonnot). Les centres des mouvements cardiaques et respiratoires, et les centres vaso-moteurs ne sont influencés que par de hautes doses, mais dans ce cas l'action dépressive est manifeste. Quant au coeur lui-même, il est peu sensible à l'action de l'antifébrine, qui détermine la dilatation des vaisseaux périphériques (III, p. 76). L'acétanilide est un angioplégique périphérique. Lorsqu'on l'administre à dose non toxique à un animal sain, on n'observe pas la moindre diminution dans la production de chaleur. L'action antithermique, même à dose toxique, est fort peu marquée en dehors de la fièvre, et dépend presque exclusivement d'une perte plus grande de chaleur, due à une combustion plus active des substances azotées de l'organisme (Kumagawa).

Les manifestations toxiques que l'on peut observer chez l'homme, en dehors de la cyanose, sont: la méthémoglobinémie (qui semble plus dangereuse qu'elle n'est en réalité, puisqu'elle peut disparaître sans laisser après elle aucune altération du sang et qu'elle peut persister durant plusieurs jours sans donner lieu à aucune manifestation grave) et des symptômes analogues au collapsus, tels des sueurs froides profuses, des troubles de la vue et de l'ouïe (un cas d'amblyopie a été relaté par Hilbert). L'acétanilide donne bien plus rarement lieu à des éruptions cutanées (érythème, miliaire, urticaire) que les autres antipyrétiques: quinine, salicylate de soude et antipyrine. Les effets contraires s'observent aussi plus rarement qu'avec ces derniers.

On ne connaît pas dans tous leurs détails les transformations que l'acétanilide subit dans l'organisme humain. Chez le lapin, elle se transforme en para amidophénol, lequel se combine à l'acide sulfurique (et à l'acide glycuronique) et s'élimine par les reins. Chez le chien, on ne retrouve dans l'urine qu'une faible partie de l'antifébrine ingérée sous forme d'acide para amidophénol-éthylsulfurique; la plus grande partie, suivant Jaffé et Hilbert, s'élimine sous forme d'acide orthophénylcarbaminique ou ortho-oxycarbamile $C_6H_4\left\langle{N \atop O}\right\rangle C-O-H$, qui se combine également à l'acide sulfurique (ou à l'acide glycuronique). Chez l'homme, les acides sulfuriques combinés sont incontestablement augmentés dans l'urine (Rovighi). Suivant Morine, ils sont combinés à l'*acétyl-paraamidophénol*, et il existe probablement aussi une combinaison

de l'acide glycuronique avec ce corps. Quoiqu'il en soit, on ne retrouve pas l'acétanilide comme telle dans l'urine, à moins que la dose ingérée ne soit très considérable (WENDRINE).

Emploi thérapeutique. Les indications thérapeutiques de l'antifébrine sont à peu près identiques à celles de l'antipyrine et de la phénacétine, dont nous parlerons bientôt. Comme analgésique (LÉPINE, FISCHER, HIRSCH, GRAND CLÉMENT), comme antirhumatismal (EISENHART), comme antithermique (FAUST), comme antinervin (SEIFERT), comme antiépileptique, comme remède destiné à empêcher un avortement imminent (HANSBERGER), l'antifébrine ne paraît pas plus efficace que l'antipyrine et la phénacétine; il arrive même que l'effet antithermique est entièrement nul (LEWIN). En revanche l'antifébrine est infiniment plus toxique. Aussi ne peut-on que se rallier de tout point à l'avis de BARDET et STOCKMANN, lorsqu'ils recommandent de ne recourir qu'exceptionnellement à l'acétanilide ou tout au moins de l'administrer à des doses beaucoup moins élevées que celles que l'on prescrit habituellement. En général on donne l'antifébrine à la dose de 250 milligr. par prise répétée plusieurs fois par jour, de manière à administrer jusque 4 gr. par vingt-quatre heures. Une dose unique ne produit d'ordinaire aucun effet nuisible. Dans un cas de suicide où la dose ingérée en une fois fut de 12 grammes, on réussit à sauver la vie de l'individu en pratiquant rapidement le lavage de l'estomac, qui permit de débarrasser l'organisme de l'acétanilide non encore dissoute. Par contre lorsque l'usage du médicament doit être continué pendant quelque temps, il importe de procéder avec la plus grande prudence. Chez les enfants au-dessous d'un an, LÖWENTHAL recommande de ne pas débuter pas une dose supérieure à 10 mgr. par prise; quant à moi, je conseillerais plutôt de s'en passer dans la thérapeutique infantile. Bien qu'on se serve rarement de l'antifébrine pour le traitement des plaies, on compte cependant de ce chef deux cas graves d'empoisonnement (NEWTON). Quant à l'administration hypodermique et rectale de l'acétanilide, elle n'entre guère en ligne de compte par suite de sa faible solubilité.

Divers mélanges à base d'antifébrine ont été introduits dans le commerce sous les noms les plus flatteurs. Ainsi l'*antinervine*, mélange constitué par 25 p. de bromure d'ammonium, 25 p. d'acide salicylique et 50 p. d'antifébrine; l'*exodine*, mélange de 90 p. d'antifébrine, de 5 p. de bicarbonate de soude et de 5 p. de salicylate de soude; la *salifébrine*, mélange d'antifébrine et d'acide salicylique; la *neuralgine*, mélange d'antifébrine, de caféine et de salicylate de soude, la *pyrétine* ou *antikamnia*, mélange d'antifébrine, de caféine, de carbonate de chaux et de carbonate de potasse, etc., etc. J'en passe et des meilleurs.

Récemment on a préconisé la *cosaprine* comme succédané de l'antifébrine. A moins d'être prévenu, on ne s'attendrait jamais à voir donner ce nom au sulfite double d'antifébrine et de sodium $C_6H_4\langle{SO_2Na \atop NH.CO.CH_3}$ ou plus exactement à l'acétylsulfanilate de sodium. L'idée de diminuer les propriétés toxiques de l'antifébrine en la combinant à l'acide sulfurique devait en effet être suggérée par la combinaison des produits de transformation de l'antifébrine à l'acide sulfurique, qui s'accomplit dans l'organisme. Aussi Rosan, qui institua ses essais à la clinique de Leyden, croit-il pouvoir recommander en toute confiance la cosaprine comme antithermique.

Le groupe de l'aniline a encore fourni au commerce pharmaceutique bien d'autres médicaments antithermiques analgésiques. Mais tous sont également dangereux. Aussi je ne m'arrêterai pas à la *méthylacétanilide* $C_6H_5N\langle{CH_3 \atop COCH_3}$ ou *exalgine*, vantée par Dujardin-Beaumetz et Bardet et qui suivant Marandon de Montyel agirait favorablement chez les hallucinés (chez l'homme sain, Desnos a vu se produire des vertiges très marqués), ni aux acétotoluidines (la toluidine est le méthylamidophénol, c'est-à-dire un produit de substitution méthylique de l'aniline) et notamment à *l'acéto-orthotoluidine.* Mais mes amis italiens, qui se sont donné tant de peine pour étudier l'action bactéricide et antiseptique de l' *euphorine* ou phényluréthane $C_6H_5NH.COOC_2H_5$ (Giacosa, Pereni, Colasanti, Curci) me feraient un grief de ne pas signaler ce produit à votre attention. Ils tiennent en grande estime l'action antithermique analgésique de l'euphorine, parce qu'en même temps ce produit est doué de vertus antiseptiques énergiques et que sa toxicité est relativement très faible. Malgré ces qualités, l'euphorine est actuellement déjà classée parmi les grandeurs déchues.

E. b. 2. D. Antithermiques analgésiques du groupe Para amidophénol.

Ce n'est pas le hasard, mais des considérations scientifiques bien mûries qui en 1887 engagèrent Hinsberg et Kast à chercher des médicaments antithermiques analgésiques dans le groupe du para amidophénol. La transformation de l'aniline en paraamidophénol dans l'organisme pouvait, en effet, faire supposer que ce complexus atomique n'aurait pas exercé une action nuisible sur l'organisme, tout en possédant les propriétés thérapeutiques inhérentes aux produits du groupe de l'aniline. Hinsberg et Kast eurent d'emblée la chance de mettre la main sur un dérivé du para amidophénol où, comme dans l'acétanilide, le résidu de l'acide acétique se trouvait représenté et qui remplissait les conditions

voulues. Après avoir expérimenté sans résultat l'acétylpara amidophénol, ils s'adressèrent à l'ester éthylique de celui-ci, la para-acétophénétidine $C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OC_2H_5\\NH(COCH_3)\end{matrix}\right.$, à laquelle BAYER donna la nom de *phénacétine*.

La phénacétine s'est rapidement acquis une place dans la thérapeutique. On l'a employée avec succès comme antithermique analgésique vrai dans nombre de maladies fébriles (HINSBERG et KAST, HEUME, HOPPE, RUMPF), contre la coqueluche (HEIMANN) et comme analgésique (PORCHER). Au début on vantait bien haut son innocuité, qui constituait sa meilleure recommandation, et, en effet, l'antipyrine et la phénacétine sont certainement moins toxiques que l'antifébrine, tout en n'étant pas elles-mêmes dépourvues de danger. Cela n'est pas contestable. Le fruit ne tombe pas loin de l'arbre. Le complexus symptomatique qui caractérise l'intoxication par les antithermiques analgésiques a été observé consécutivement à l'administration de la phénacétine (LINDMANN, VALENTIN, FALK, EISENHART, WEST, BETTI, etc.): la cyanose, la méthémoglobinémie, des effets contraires, des sueurs profuses, des états analogues au collapsus, les convulsions (HLOWAY) et surtout les éruptions cutanées.

Les modifications que la phénacétine subit dans l'organisme révèlent clairement l'origine dont elle dérive. Dans l'urine on ne retrouve pas la phénacétine comme telle, mais sous forme de para-amidophénol combiné à l'acide sulfurique (et à l'acide glycuronique), et aussi sous forme de phénétidine, c.-à-d. d'ester éthylique du para-amidophénol, donc comme $C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH\\NH_2\end{matrix}\right.$ et comme $C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OC_2H_5\\NH_2\end{matrix}\right.$. Il est probable que c'est la phénétidine libre qui communique à l'urine la fluorescence que l'on observe parfois consécutivement à l'administration de la phénacétine. Elle peut faire croire à la présence de la quinine; mais l'addition d'eau de chlore et d'ammoniaque donne avec la quinine une coloration verte, tandis qu'avec la phénacétine on obtient un précipité violet.

La phénacétine, qui est presque complètement insoluble dans l'eau, se prescrit à peu près aux mêmes doses que l'antipyrine: 500 mgr. par prise; seulement je conseille de débuter par des doses de 100 à 200 mgr., si l'on ne veut pas s'exposer à voir se produire des phénomènes désagréables chez des individus dont la sensibilité vis-à-vis du médicament n'est pas connue.

On a cherché, de deux façons, à diminuer ou même à annihiler les propriétés toxiques de la phénacétine. On a d'abord remplacé l'acide acétique par le glycocolle qui, comme vous le savez, est un produit azoté normal des échanges organiques. La phénacétine

combinée au glycocolle (acide amidoacétique) a reçu le nom de *phénocolle*, et a pour formule $C_6 H_4 \left\langle \begin{matrix} OC_2 H_5 \\ NH (COCH_2-NH_2) \end{matrix} \right.$. Ce corps présente les caractères d'une base, est facilement soluble, et est fréquemment utilisé en thérapeutique sous forme de *chlorhydrate de phénocolle* (on a également préparé l'acétate et le salicylate de phénocolle; ce dernier a reçu le nom de *salocolle*). C'est un antiseptique puissant (BECK), pouvant être employé en poudre et rendant les mêmes services que l'iodoforme, suivant quelques auteurs. On ne l'a pas seulement recommandé dans tous les états morbides où les antithermiques analgésiques trouvent leur indication (maladies fébriles, influenza: HERZOG, HERTEL, COHNHEIM, FERREIRA, VILLANI), mais on l'a encore chaudement préconisé comme succédanné de la quinine dans la malaria (CUCCO, DALL'OLIO, CERNA, etc.). De nombreuses expériences instituées chez les animaux ont, en effet, démontré la faible toxicité du phénocolle. Mais on n'est pas parvenu à déterminer si l'abaissement de la température dépend d'une moindre production de chaleur ou d'une réduction de la perte de chaleur, ainsi qu'on peut en juger par les résultats contradictoires des expériences de BALZER et de MOSSO et FAGGIOLI. Le phénocolle ne semble pas produire des altérations du sang et paraît agir surtout sur le système nerveux. On aurait administré le phénocolle à la dose de 12 gr. sans observer le moindre effet nuisible. Malgré ces avantages, je n'oserais prendre part au concert de louanges, parce que l'action analgésique paraît décidément beaucoup plus faible que celle de la phénacétine.

En deuxième lieu, on a préparé une combinaison de la phénacétine avec l'acide sulfurique. Ce produit, le sulfite de phénacétine, a reçu le nom de *phésine* et constitue le pendant de la cosaprine (sulfite d'antifébrine). Mais ce médicament est d'introduction trop récente dans la thérapeutique pour qu'on puisse dès maintenant être édifié au sujet des avantages et des inconvénients de son administration.

Outre l'ester éthylique de l'acéto-paraamidophénol on a introduit dans la pratique l'esther méthylique: la *méthacétine* et son homologue supérieur: la *thymacétine*. Ce serait un vrai travail de bénédictin que d'énumérer tous les dérivés de la phénacétine que l'industrie chimique a mis à la disposition des médecins; parmi eux, j'ai déjà signalé l'*iodophénine* (I, 405), et je crois devoir encore vous dire quelques mots au sujet de quelques autres phénétidines et uréthanes, notamment la *lactophénine*, le *citrophène*, la *malakine*, qui sont des phénétidines, et la *neurodine*, la *thermodine*, qui appartiennent au groupe des uréthanes.

La *lactophénine*, une phénétidine où l'acide acétique est remplacé

par l'acide lactique, a pour formule $C_6H_4\langle{}^{OC_2H_5}_{NH(CO.CHOH.CH_3)}$.
C'est une substance à réaction neutre, qui se dissout fort difficilement dans l'organisme. C'est, à l'heure actuelle, un véritable enfant gâté. VON JAKSCH, RIEDEL, LASTARRIA, tous chantent à l'envi ses louanges. STOCKMANN proclame la lactophénine le moins dangereux de tous les analgésiques, et les expériences de SCHMIEDEBERG et de LASTARRIA, instituées chez les animaux, concordent parfaitement avec cette manière de voir. SCHMIEDEBERG constata que la lactophénine ne produit aucun effet nocif sur la respiration, ni sur la circulation, tandis que l'action dépressive qu'elle exerce sur la motilité, la sensibilité et l'excitabilité réflexe se rapproche beaucoup de celle des hypnotiques. Le dosage est le même que celui de la phénacétine. Malheureusement les publications de STRAUSS, KOLBL et WITTHAUER, qui constatèrent plus d'une fois l'ictère chez des malades atteints de rhumatisme articulaire aigu et chronique auxquels ils avaient administré la lactophénine, ainsi que le cas relaté par WEFERS, où des symptômes manifestes d'intoxication se déclarèrent à la suite d'une dose unique d'un demi-gramme, ne sont vraîment pas de nature à faire de nous des partisans enthousiastes de ce produit.

J'en dirai autant du *citrophène*. Ce qui de plus n'est pas fait pour nous inspirer confiance, c'est qu'on ne sait pas avec certitude auquel des trois citrates de phénétidine doit s'appliquer le nom de citrophène. BENARIO, qui le premier essaya ce produit, le considérait comme le citrate de triphénétidine (l'acide citrique, vous le savez, est tribasique), mais SEIFERT a démontré que la préparation, dont BENARIO s'était servi, est le monocitrate de phénétidine, auquel on avait déjà donné le nom d'*apolysine*: $C_6H_4\langle{}^{OC_2H_5}_{NH[COC_3H_4(OH)(COCH_2)]}$. Le citrophène est présenté par ses admirateurs comme dépourvu de toute propriété nocive; mais, comme il fallait d'ailleurs s'y attendre, les expériences de TREUPEL montrent qu'il n'en est nullement ainsi.

Il me reste à vous parler de la *malakine*, c. à d. de la salicylaldéhydparaphénétidine: $C_6H_4\langle{}^{OC_2H_5}_{N=CH.C_6H_4OH}$.
μαλακός signifie doux, mou (ostéomalacie); la malakine serait un remède à action douce, d'une parfaite innocuité, tout en étant doué d'une activité thérapeutique remarquable (JAQUET, MERKEL). Si son innocuité est bien réelle, il faut s'attendre à ne lui trouver qu'une valeur thérapeutique minime; c'est d'ailleurs l'opinion de BAUER qui ne constata aucun effet analgésique. En outre, c'est un médicament fort cher, qui coûte quatre fois autant que l'acide

salicylique. En admettant même que, par suite de sa décomposition dans l'estomac en phénétidine et en acide salicylique, la malakine puisse rendre service comme antiseptique intestinal et anthelmintique (Ottolenghi), nous pouvons vraiment nous passer de ce remède pour remplir ces indications thérapeutiques. Si je ne me trompe, la malakine est destinée à tomber dans l'oubli, tout comme le citrate d'*acétophénon-phénétidine*, désigné aussi sous le nom significatif de *malarine*.

J'ajouterai quelques mots au sujet des deux uréthanes, recommandées par von Mering, qui s'était basé sur des considérations théoriques et sur des recherches relatives au rapport existant entre la constitution chimique et l'action physiologique: la neurodine et la thermodine. La *neurodine* est l'acétoxyphényluréthane $C_6H_4\left\langle\begin{array}{l}O.CO.CH_3\\ N\left\langle\begin{array}{l}H\\ COOC_2H_5\end{array}\right.\end{array}\right.$; la *thermodine* est le para-éthoxyphénylacétyléthyluréthane $C_6H_4\left\langle\begin{array}{l}OC_2H_5\\ N\left\langle\begin{array}{l}COCH_3\\ COOC_2H_6\end{array}\right.\end{array}\right.$. Ces deux corps sont des esters de l'acide carbaminique; dans le premier on retrouverait surtout les propriétés analgésiques, dans le second, l'effet antithermique des antithermiques analgésiques. Les essais thérapeutiques institués avec ces deux produits, respectivement par Schmitt et par Lipps, montrent que leur activité est très faible; aussi tombent-ils dans l'oubli.

E. b. 2. *E*. Antithermiques analgésiques du groupe Phénylhydrazine.

Nous ne nous arrêterons guère à ce groupe de substances, qui toutes dérivent de la phénylhydrazine $NH_2—NH(C_6H_5)H = C_6H_9N_2$. Aucun dérivé appartenant à ce groupe n'est susceptible d'applications thérapeutiques. La phénylhydrazine est douée de propriétés réductrices énergiques, qui trouvent leur application dans la chimie, mais elle exerce en outre une action très marquée sur le sang; elle détermine, en effet, la transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine et altère les globules rouges. Cette double action est commune à tous les produits de ce groupe: à la *pyrodine*, mélange de plusieurs corps, parmi lesquels l'*hydracétine*, l'acétylphénylhydrazine, $C_6H_5.NH.NH.COCH_3$, est le plus important, comme l'ont constaté Zebner, Renvers, Falk, Percarola; à l'*antithermine* (acide phénylhydrazinclévulinique $C_6H_5NH—N=C\left\langle\begin{array}{l}CH_3\\ CH_2—CH—COOH\end{array}\right.$), préconisée par Nicot, mais dont l'action sur le système nerveux central est particulièrement nuisible (Drobner); enfin à l'*agathine*, la salicylaldéhyd-méthyl-

phénylhydrazine $C_6 H_5 N \langle {CH_3 \atop N = CH C_6 H_4 OH}$, portée aux nues par Rosenbaum, mais dont l'action thérapeutique serait, suivant Ilbey en Badt, peu marquée malgré qu'elle paraisse douée de propriétés antiseptiques énergiques.

Vous trouverez sans doute que cette énumération est déjà suffisamment longue et que nous pouvons crier le „claudite rivos", fermez les écluses, à l'industrie chimique ainsi qu'aux collègues ayant un faible pour les nouveaux médicaments. Je suis entièrement de votre avis.

SEPTANTE—SEPTIÈME CONFÉRENCE.

Névrotiques. Névrotiques périphériques paralysants.

Division pharmacothérapeutique des névrotiques et son insuffisance quant à la division en périphériques, spinaux et encéphaliques, quant à la division en excitants et paralysants. Importance thérapeutique des névrotiques excitants et paralysants.

F. a. α. Névrotiques périphériques paralysants. Leur subdivision en groupes qui ont une base plutôt physiologique que thérapeutique.

F. a. α. 1. *Groupe du curare.* I Curare. Alcaloïdes du curare. Curare comme moyen de contention pour le physiologiste expérimentateur. Action physiologique et importance toxicologique. *Emploi thérapeutique* dans le tétanos, etc. déjà mise à néant par Vulpian. II. *Herbe de ciguë récente. Extrait de ciguë.* Constitution de la coniine ou cicutine (α-propylpipéridine normale) et autres alcaloïdes de la ciguë. Poisons curarisants en général. Action de la ciguë sur les sécrétions glandulaires, sur la respiration, sur le cerveau. Emploi thérapeutique du bromhydrate de cicutine à rejeter comme poison curarisant. Ciguë et extrait de ciguë comme analgésique, comme névrotique encéphalique paralysant et comme anesthésique local, Mode d'administration.

F. a. α. 2. *Groupe de la vératrine.* Origine et composition du mélange connu sous le nom de *vératrine*, de cévadine, protovératrine, sabadine, sabadinine, jervine, pseudojervine, etc. Propriétés principales des alcaloïdes du veratrum. 1°. action irritante locale et finalement anesthésiante. Vératrine comme anesthésique douloureux. 2°. action après absorption sur les fibres musculaires lisses, se caractérisant par une contraction irrégulière des fibres musculaires rouges à contraction lente et comme remède paralysant des muscles, qui n'a d'importance que pour le physiologiste. 3°. action générale déprimante sur la respiration, la contraction cardiaque et la tension sanguine et explication de ces faits. Action hypothermisante. *Administration thérapeutique* à l'intérieur comme antipyrétique non permise; non plus comme antihydropique et drastique. Usage interne dans le choléra; indication homéopathique apparente. Vératrine remplacée comme anesthésique local par la cocaïne. Effets secondaires de la vératrine usitée à l'extérieur. *Mode d'administration et doses* de la vératrine. Hellébore vert. Extrait fluide et teinture d'hellébore vert.

„Un des appareils les plus importants de l'organisme humain „vivant est le système nerveux central avec toutes ses dépendances. „Le système nerveux, qui resserre ou relâche, d'après les besoins, „le lien entre les divers territoires cellulaires, qui excite ou déprime „l'activité des organes, qui exerce à la fois les fonctions d'avertisseur, de contrôleur, d'exécuteur, qui s'efforce toujours de main-

„tenir une harmonie parfaite dans l'ensemble, est donc par excel- „lence l'appareil par l'intermédiaire duquel nous essayons d'obtenir „les effets thérapeutiques. Pour presque toutes les classes de mé- „dicaments que nous avons passées jusqu'ici en revue, l'effet „thérapeutique est bien des fois obtenu par l'intermédiaire du „système nerveux. Cependant par médicaments *névrotiques* nous „désignons plus spécialement les médicaments dont nous espérons „obtenir une action générale primaire sur le système nerveux, „ou bien dont l'action thérapeutique repose sur une pareille „action. D'après la partie du système nerveux dont nous désirons „modifier la fonction, et d'après la nature de ces modifications „fonctionnelles, nous divisons les médicaments névrotiques d'une „part en *périphériques*, *spinaux* et *encéphaliques*, et d'autre part en „*excitants* et *dépresseurs*. Pour les médicaments *spinaux*, il n'y a „lieu de considérer qu'une seule subdivision, celle des *spinaux* „*excitants*, car les substances qui diminuent l'activité de la moelle „sans agir dans le même sens sur le cerveau ou bien sont incon- „nues, ou bien ne s'emploient pas en thérapeutique. Les *névroti-* „*tiques encéphaliques excitants* se subdivisent, suivant que leur „action sur les fonctions du cerveau est apparente ou réelle, en „*faux* et *vrais*. Quant aux *névrotiques encéphaliques dépresseurs*, en „tenant compte de l'effet thérapeutique que nous désirons en ob- „tenir, nous pouvons les subdiviser en *anesthésiques* (supprimant „la sensibilité), *narcotiques* (supprimant la douleur), *hypnotiques* „(provoquant le sommeil) et *calmants* (I, p. 230 et 231)."

Je n'ai que peu ou rien à ajouter à l'extrait que je viens de vous lire de la conférence où nous avons passé en revue la subdivision des médicaments (I, p. 230 et 231). Dans le cours de nos leçons, nous avons constamment dû insister sur la sensibilité du système nerveux central et des appareils qui s'y rattachent vis-à-vis des agents chimiques utilisés comme médicaments. Depuis la santonine, le premier remède que nous avons étudié, jusqu'aux antithermiques analgésiques que nous venons d'étudier dans la dernière conférence, on pourrait aisément ranger la plupart des médicaments qui développent une action générale parmi les névrotiques, si l'on ne se basait que sur leur action physiologique. C'est surtout le cas pour tout le groupe si fort apparenté des antipyrétiques. Le médecin, en effet, en les administrant, cherche à faire baisser la température, mais il ne peut, dans l'espèce, atteindre ce but sans l'intervention du système nerveux. Mais j'appelle névrotiques dans le sens étroit du mot, les agents chimiques par l'emploi desquels le médecin a comme but direct et bien déterminé de produire des modifications fonctionnelles dans le système nerveux central lui-même ou dans les appareils qui s'y

rattachent et qui peuvent rendre des services thérapeutiques manifestes en cas de troubles de ces parties de l'organisme.

Faut-il que je vous dise encore que la division systématique des névrotiques en *névrotiques périphériques*, *spinaux* et *encéphaliques*, est passible des plus sérieuses objections, si vous y attachez une signification nettement déterminée? Il n'existe pas d'agents chimiques qui influencent *exclusivement* les nerfs périphériques, la moelle, etc.... Il y a, il est vrai, des remèdes vis-à-vis desquels les appareils nerveux périphériques se montrent plus sensibles que les autres, des remèdes vis-à-vis desquels la moelle se montre plus sensible que le cerveau et vice versa. Mais puisque la structure chimique du système nerveux tout entier possède un caractère nettement défini, il serait irrationnel d'admettre que, dans le cas où certaines parties du système nerveux montrent une affinité élective pour certains agents chimiques, les autres parties de ce grand appareil soient tout-à-fait indifférentes vis-à-vis de ces mêmes agents. Toute la division susdite trouve sa base physiologique dans les doses. Le seul criterium capable d'amener finalement la solution de la question de savoir si un agent sera rangé au point de vue pharmacologique parmi les névrotiques périphériques ou bien parmi les névrotiques centraux, soit encéphaliques, soit spinaux, ce criterium, dis-je, consiste dans la plus faible dose du dit agent chimique capable d'influencer une partie déterminée du système nerveux.

Pour le pharmacothérapeute, au contraire, c'est le but poursuivi par le médecin qui prime tous les autres criteriums. Si le but capital pour lequel le médecin emploie l'un ou l'autre névrotique, consiste dans une modification fonctionnelle des nerfs périphériques, nous rangeons le remède parmi les névrotiques périphériques, même si au point de vue de l'action générale ou physiologique la sensibilité du système nerveux central paraît infiniment plus grande que celle des appareils périphériques.

On peut appliquer les mêmes considérations à la seconde subdivision, celle qui repose non par sur la localisation des modifications fonctionnelles, mais sur leur nature. C'est encore la dose qui pour le physiologiste joue ici le principal rôle. Considérons par exemple l'action de ces agents chimiques que l'expérience nous a fait regarder comme excitants et par l'emploi desquels nous provoquons une exagération fonctionnelle. Si la dose ou la durée de leur action sur le système nerveux dépassent une certaine limite, l'excitant conduit à l'épuisement, et le remède excitant devient paralysant, dépresseur. Il n'existe donc pas dans l'espèce de différence essentielle entre les médicaments *excitants* et *paralysants*, ou bien cette différence n'est pas

liée au remède comme tel. Mais ce qui est vrai pour les névrotiques excitants n'existe pas, vous le savez, par le fait même pour les remèdes paralysants, dépresseurs. Nous avons traité cette question au long et au large dans la thérapeutique générale (I, p. 183—185), et à l'heure actuelle je me vois encore obligé de soutenir le fait qu'il existe certains agents chimiques qui, administrés même à des doses extrêmement faibles ou durant une période de temps très courte, réduisent la fonction ou la laissent pour le moins inaltérée. Ces agents ne favorisent donc jamais la fonction mais la font toujours diminuer, et ils méritent vraiment et en toutes circonstances le nom de dépresseurs, de paralysants. Remarquables à un haut degré sont les propriétés physico-chimiques d'un grand nombre de produits qui, tout en étant volatils (anesthésiques, narcotiques, hypnotiques), pénètrent dans le corps des cellules nerveuses, y attaquent la lécithine et *doivent* ainsi nécessairement supprimer d'une façon temporaire la fonction, comme le soupçonnèrent déjà v. BIBRA et HARLESS et comme l'a démontré récemment H. MEIJER d'une façon vraîment géniale. En somme c'est encore ici en première instance le but que se propose le thérapeute qui décide. Ainsi il se fait que notre système donnera forcément en plus d'un endroit l'impression d'une „thèse doctrinale".

Les narcotiques paralysants, dépresseurs, sont beaucoup plus employés en clinique que les excitants. Ce fait paraît d'autant plus étrange que le médecin cherche toujours à rétablir l'harmonie des fonctions en communiquant aux organes une vie plus active, c.-à-d. en excitant leur mécanisme fonctionnel. Mais quand il désire opérer le relèvement, il s'adressera en général à des moyens appartenant à d'autres groupes et au moyen desquels il tâche d'exercer une influence favorable sur la crase sanguine, sur la circulation et la distribution du sang, sur les appareils glandulaires, sur les échanges organiques, sur la respiration. Et malgré que dans l'action de ces remèdes l'excitation d'appareils nerveux centraux ou d'appareils annexés aux nerfs périphériques jouent un grand, sinon l'unique rôle, il ne range pas ces médicaments parmi les vrais névrotiques. En les administrant, il ne s'est pas proposé comme but thérapeutique immédiat l'excitation directe proprement dite de certains territoires du système nerveux pour séparer les lésions qui y existent. Et quand il veut répondre à cette dernière indication, il dispose avant tout d'autres agents que d'agents chimiques, et ces derniers ne se trouvent qu'au second plan avec la mission de réparer indirectement la lésion en mettant la partie atteinte dans de meilleures conditions de circulation, de crase sanguine, etc. Il en résulte que le nombre de névrotiques excitants utilisables et employés pour produire des effets généraux est de

loin inférieur à celui des névrotiques dépresseurs. Ces derniers composent en majeure partie les traitements palliatifs et la méthode consistant à „geschäftig auf jedes Symptom ein Mittelchen zu propfen". N'y recourez qu'avec la plus extrême réserve. Songez que nulle part plus que dans l'emploi des névrotiques dépresseurs, l'individualité du patient ne règle l'effet, que dans aucune classe de médicaments on n'observe plus que dans celle les empoisonnements médicamenteux aigus et chroniques, malgré qu'ils ne répondent que très rarement — et c'est là le côté curieux du cas — à une indication causale. Mais, d'autre part, vous ne serez pas assez niais et inhumains pour prétexter les grands dangers éventuels de leur emploi et refuser à votre patient, là où c'est nécessaire, le bénéfice de ces opiacés dont, sur la foi d'une longue expérience, vous connaissez l'action calmante, lénitive, et qui pour le patient, au milieu de ses douleurs et de ses tortures sont un baume divin.

Passons maintenant à l'étude des classes spéciales. Je compte m'astreindre dans cette étude aussi strictement que possible à l'élément pharmacothérapeutique et ne pas perdre de vue que ni la physiologie, ni la toxicologie ne font l'objet de nos leçons. Il n'en est pas moins vrai que ces médicaments et ces poisons constituent des réactifs de premier ordre pour les fonctions physiologiques de divers organes et groupes organiques (I, p. 178).

Je commence par les *névrotiques périphériques dépresseurs.*

F. a. *α*. Le pharmacothérapeute classe sous cette rubrique une série de remèdes dont l'emploi lui permet de conjurer des douleurs, des crampes, des sécrétions excessives, etc. Ces remèdes, en effet, diminuent ou suppriment temporairement l'activité des appareils nerveux périphériques qui ont des rapports avec la sensation douloureuse, le mouvement, la transpiration, etc. Nous les divisons, en nous basant sur leur action physiologique en quatre groupes:

1⁰. Le groupe du *curare* et des substances à action analogue, dont l'emploi est suivi de paralysie des terminaisons des nerfs périphériques moteurs;

2⁰. le groupe de la *vératrine*, dont l'emploi est suivi de paralysie ou dépression des fibres musculaires volontaires striées;

3⁰. Le groupe de *l'atropine*, dont l'emploi est suivi de paralysie des fonctions glandulaires et probablement aussi des muscles lisses et

4⁰. le groupe de la cocaïne etc., dont l'emploi provoque la paralysie des terminaisons des nerfs sensibles et de l'anesthésie locale. Cette division systématique constitue encore une fois la vieille robe, chargée de rappiècements, de déchirures et de trous, qui prouve la misère de celui qui la porte. Au groupe du curare appartiennent des agents chimiques comme la cicutine qui paralysent les nerfs sensibles, qui devraient donc être rangés également dans le

groupe IV et la vératrine (groupe II) elle-même appartient au point de vue pharmacothérapeutique bien plutôt au groupe IV qu'elle n'a de droit à former un groupe particulier. Par contre les substances du groupe IV provoquent certains symptômes qui pourraient légitimer leur entrée dans le groupe III. Mais, vous le savez, dans notre schéma pharmacothérapeutique nous nous basons tantôt sur l'application thérapeutique, tantôt sur l'action physiologique, pour faire notre subdivision, et dans l'espèce l'action physiologique joue peut-être un rôle trop prédominant. Si je n'avais pris en considération que l'emploi thérapeutique, je n'aurais admis pour les névrotiques périphériques dépresseurs que deux classes: celle des *anhydragogues mydriatiques* et celle des *anesthésiques locaux*, car ce sont là les deux effets thérapeutiques utilisables qui se trouvent au premier plan, que le médecin tâche d'obtenir par leur intermédiaire. Mais, vous le savez déjà (II, p. 10—15) et nous le démontrerons tantôt encore de plus près, cela nous placerait sur un terrain semé d'entraves et d'obstacles que j'ai cru devoir éviter et dans ce cas d'ailleurs j'aurai dû parler des dessicants mydriatiques à propos des anhydragogues adénoplégiques (III, p. 297).

En premier lieu vient donc le groupe du *Curare.*

F. a. α. 1. A. Le curare, le poison de flèches bien connu, qui garde son activité durant des années, comme le démontrent les petites flèches qui ont été importées en Europe, il y a un siècle (1802), et qui gardent encore leur pleine activité, a été étudié si souvent et par tant de savants éminents à toute espèce de points de vue, que la description complète de ces données pourrait remplir un volume. Il dérive de l'extrait de racines du strychnos toxifera, triplinervia, etc. et d'autres plantes; il renferme, pour autant qu'il nous arrive empaqueté dans des bambous et non dans des coques de fruits ou des pots, d'après les recherches infatigables de Boehm, à côté de la quercite plus d'un alcaloïde. Le type capital de ces alcaloïdes est la curine $C_{18} H_{19} NO_3$, et à côté de celle ci se trouvent encore la méthylcurine $C_{19} H_{21} NO_3$, et la tubocurarine, $C_{19} H_{21} NO_4$, qu'on a trouvée dans le tubocurare, de la curarine et de la protocurarine dans d'autres espèces de curare.

Le curare est indispensable pour tout physiologiste expérimentateur comme agent rendant tout mouvement impossible à l'animal, comme „moyen contentif" (Cl. Bernard). Cet expérimentateur doit avoir nettement devant l'esprit toute son action physiologique. Il doit savoir que le moyen ne paralyse pas seulement les terminaisons nerveuses motrices mais qu'il peut aussi exagérer l'excitabilité réflexe de la moelle épinière à tel point que tout excitant léger, surtout tactile, provoque des convulsions légères et fortes, qui ressemblent aux convulsions provoquées par la strychnine. Or

nous verrons que vice versa la strychnine exerce aussi une action sur les terminaisons du nerf moteur. Il doit savoir que ces convulsions réflexes peuvent précéder l'état paralytique et que (notamment chez la grenouille) on peut les observer encore plusieurs jours après la disparition de la paralysie. Il doit savoir que le curare peut arrêter le coeur de la grenouille de la même façon que la nicotine, et que la dilatation vasculaire (due probablement à la paralysie des terminaisons des nerfs vaso-constricteurs) et une augmentation de sécrétion lymphatique accompagnent toujours la période de la paralysie complète; que chez le mammifère la température descend toujours d'une façon notable et qu'il se produit fréquemment une glycosurie temporaire, malgré que le passage du sucre dans l'urine après administration des alcaloïdes du curare soit un phénomène inconstant (MORISHIMA). Il doit savoir que chez les oiseaux le curare provoque la mydriase, qu'on ne peut pas mettre sur le compte d'une paralysie des fibres musculaires striées de leur iris et qu'en général les diverses espèces d'animaux montrent une grande différence de sensibilité vis-à-vis du curare, de sorte que par ex. les mollusques sont tout à fait insensibles à ce poison et que la salamandre tachetée en supporte des doses qui dépassent de loin la dose mortelle par kilo de poids de grenouille. Ce fait, vous le savez, a conduit PHISALIX et CONTEJEAN à employer le sang de salamandre comme agent antidotique contre le curare chez la grenouille (I, p. 170).

Tous ces faits ne sont pas moins importants pour le toxicologiste pur sang. Un autre fait intéressant pour ce dernier, fait en apparence paradoxal, est que le poison ne développe son action nocive que quand on l'injecte par la voie hypodermique ou intraveineuse, mais qu'il est infiniment moins nocif quand on le prend par la bouche. Ceci résulte probablement des modifications que subit le curare dans l'estomac et l'intestin, alors que le pouvoir antitoxique du foie ne pourrait pas dans l'espèce jouer de rôle (SAUER, ZUNTZ, CARRIÈRE). Il n'attache pas moins d'importance au rétablissement complet consécutif à un fort empoisonnement par le curare, rétablissement qu'il rapporte à une élimination totale de la substance par les reins. Il en résulte qu'il est possible d'empoisonner un animal normal au moyen de l'urine d'un animal curarisé et de provoquer avec l'urine de ce second animal des symptômes de l'empoisonnement curarique chez un troisième, etc.

Emploi thérapeutique. Et le thérapeute? „What will he do with it?" Il s'agit simplement pour lui de savoir si la propriété capitale du curare, consistant à soustraire les muscles à l'influence du système nervaux central et de modifier les plaques motrices intramusculaires au point que par leur transparence moindre et leur

aspect granuleux elles témoignent au microscope de la diminution ou de la suppression de leur fonction (Kühne), si cette propriété donc se prête à des applications thérapeutiques. A un examen superficiel il est tenté de donner une réponse affirmative. Le curare paraît indiqué dans une série d'affections du système nerveux, qui s'accompagnent de spasmes, à titre d'agent contentif, paralysant. Aussi Harley, il y a déjà plusieurs années, avait en vue cette indication quand il proposa de conjurer par le curare le tétanos produit par la strychnine. Mais à cette même époque déjà Vulpian refuta cette apparence d'indication et fit ressortir que le mélange de ces deux poisons, qui ne sont rien moins qu'antagonistes, peut entraîner des conséquences plus fâcheuses que l'usage de chacun des poisons séparé. Mais les thérapeutes ne se donnent pas si vite pour battus. Ils ont néanmoins voulu essayer le curare dans le *tétanos traumatique* (Vella, Lawson-Tait, Gontermann, Hoffmann), dans *la rage humaine* (Watson, Offenberg, v. Hake, Penzoldt, Bollinger), *l'épilepsie* (Voisin et Liouville, Kunze, Edlessen), *la chorée* (Day), le *spasme glottique* (Lang). Le succès fut dans un seul cas brillant au delà de toute attente, mais ordinairement excessivement attristant, souvent aussi extraordinairement fugace (comme dans l'observation de Hoche, qui dans un cas de tétanie injecta hypodermiquement $^1/_4$—$^1/_{10}$ milligr. de curarine cristallisée). Vous savez mon opinion au sujet de pareils artifices thérapeutiques. Le curare est un produit d'une composition très variable et d'une activité très inconstante. Mais même si cela n'était pas, si nous possédions un alcaloïde curarique unique et nettement défini, dont nous connaissons parfaitement le dosage, encore l'administration d'un pareil produit ne serait légitime que dans les états convulsifs mortels, occasionnés par l'irritation des terminaisons nerveuses motrices. Or dans toutes les affections signalées ci-dessus il s'agissait d'irritation des centres nerveux. Dans ces cas le curare ne peut guère avoir que la valeur d'un mur, qui intercepte momentanément les signaux d'alarme. Si jamais la tentation vous prenait de prescrire le curare (on a administré hypodermiquement chez l'homme des doses de 30 à 50 mgr. par injection et 380 mgr. endéans les 24 heures), n'utilisez jamais qu'un curare dont vous avez établi au préalable l'intensité d'action par des expériences sur les grenouilles et ne le prescrivez jamais que dans un hôpital, où le patient se trouve sous un contrôle permanent et où vous pouvez appliquer la respiration artificielle dès que survient la paralysie des terminaisons motrices des muscles respiratoires.

II. Herbe de ciguë récente. Extrait de ciguë. L'histoire de la ciguë maculée (Conium maculatum), qu'on ne peut pas confondre

avec celle de la ciguë vireuse (Cicuta virosa) ou ciguë aquatile, qui renferme la cicutoxine possédant une action analogue à celle de la picrotoxine et appartient à la famille des ombellifères — est aussi vieille que la médecine elle-même. HIPPOCRATE déjà décrit ses propriétés curatives et toxiques et la coupe que SOCRATE, condamné à mort, devait avaler, renfermait un extrait de ciguë maculée et d'autres espèces de ciguë L'art de guérir nouveau ne se soucie plus beaucoup de cette plante intéressante et celle-ci menace dans ces tout derniers temps de tomber tout à fait en désuétude, malgré que dans les dernières décades du siècle passé STÖRCK, QUARIN, et d'autres ont tâché de la ressusciter comme un remède antidouloureux, tant interne qu'externe, et, ce qui plus est, comme un remède spécifique contre le cancer. La ciguë maculée renferme (tout comme les feuilles et le tronc de sureau noir: DE SANCTIS) un alcaloïde liquide, non oxygéné, la coniine ou *α propylpipéridine normale* [C_5 H_9 (C_3 H_7) NH]. La formule structurale prouve que la coniine peut se réaliser totalement par voie synthétique. Aussi est-ce le premier alcaloïde qu'on est parvenu à réaliser complètement par synthèse, un vrai dérivé de pyridine. Outre la coniine l'herbe de ciguë contient de la méthylconiine et de l'oxyconiine ou conhydrine [C_5 H_8 (OH) C_3 H_7 NH], d'après la formule indiquée par LADENBURG et HOFFMANN.

```
        H H
         \/
         C
  H\    / \    /H
  H/ C       C \H
     |       |
  H\ C       C /H
  H/   \   /   \C3 H7
         N
         |
         H
```

Coniine.

La coniine appartient au groupe des poisons curarisants. Elle paralyse les terminaisons des nerfs moteurs, mais, vous le savez, elle partage cette propriété avec une série d'alcaloïdes naturels et artificiels (I, p. 58, 59) et nous ne devons pas craindre d'être dépourvus de poisons curarisants. L'action curarique se trouve déjà „en herbe" dans la pyridine et la quinoline, et tous les dérivés de ces deux bases azotées possèdent l'action curarique à un degré d'autant plus énergique qu'ils renferment plus de radicaux hydroxyliques et alkyliques (SANTESSON). Mais l'action curarique appartient aussi à la neurine et à la choline (combinaisons de l'oxyéthyl triméthylammonium) et je regarde comme fondée jusqu'à un certain degré l'hypothèse de ABELOUS, d'après laquelle la fatigue musculaire serait une sorte d'autocurarisation.

Au point de vue de l'action physiologique la coniine ressemble plutôt à la nicotine et à la pilocarpine qu'au curare. Elle excite les nerfs sécrétoires, provoque l'exagération de sécrétion de tous les appareils glandulaires, tue les mammifères par arrêt respiratoire, agit sur le coeur comme la nicotine, mais ne constitue pas un myotique (ACHAROW). Chez l'homme elle provoque quelquefois

du délire, très rarement des convulsions, et dans l'empoisonnement expérimental et accidentel on constate surtout des phénomènes de fatigue (obtusion), de faiblesse dans les extrémités, d'effondrement associé à une sensation de brûlure conjonctivale, de la céphalalgie, du vertige, des nausées, de la sialorrhée, de la diminution de la vue et de l'ouie, même de la somnolence, ainsi que le constatèrent SCHROFF, BENNETT et SCHULZ, ce dernier chez un étudiant qui avait trop longtemps reniflé de la coniine, qu'on avait fait circuler au cours.

Usage thérapeutique. Le fait que la coniine forme avec les acides de magnifiques sels cristallisés, facilement solubles dans l'eau, et celui que ces sels possèdent l'action du curare ont engagé il y a quelques années les thérapeutes à prescrire notamment le bromhydrate de coniine ou de cicutine dans le *tétanos* et *l'hydrophobie*, en un mot dans ces états où ils croyaient obtenir un résultat au moyen du curare. Il fallait nécessairement préférer un sel pur de cicutine facile à doser, pour le cas où celui-ci manifestait une action analogue à celle du curare, de tout point à ce dernier, dont la composition est inconstante et le dosage impossible. Nous avons toutefois déjà fait remarquer tantôt combien peu c'est répondre à une thérapeutique rationnelle que d'employer le curare pour combattre les états convulsifs dont il est question. Comme il fallait s'y attendre, on n'a obtenu dans ces cas que de maigres résultats par le traitement au bromhydrate de cicutine (DEMME, STEINHAUSLIN, MELDON, ARNSTEIN). MELDON toutefois croit avoir obtenu de bons résultats dans le traitement du *tétanos* au moyen d'une combinaison de cicutine avec la jusquiame et la belladonne. Mais ses observations ne prouvent en aucune façon en faveur de la cicutine isolée.

Au reste, nous ne pouvons pas oublier que les anciens médecins, qui durant plusieurs siècles ont prescrit la ciguë et l'extrait de ciguë, ignoraient absolument ces indications nouvelles. Si cette plante et son extrait ont gardé leur place dans l'arsenal thérapeutique et si même un sceptique invétéré comme OESTERLEN a tâché à *sa* manière de leur donner une place d'honneur, ce ne fut en aucune façon dans le but de produire par leur emploi les effets du curare. „*Dolores sedat*," voilà comment STÖRCK résume leurs propriétés thérapeutiques. Et quelque soit l'avis que professent les adversaires de STÖRCK sur les autres mérites curatifs, tout le monde est unanime à admettre que la ciguë a une *action antidouloureuse locale et générale.* L'action antidouloureuse générale se rattache à l'obtusion, la somnolence, l'obnubilation, qu'on a observées dans les cas d'empoisonnement par la ciguë et la cicutine (WOOD). Les deux séries de phénomènes indiquent la dépression

des centres psychiques supérieurs, surtout de ces centres qui perçoivent la sensation douloureuse, tandis que les centres de la conscience sont à peine sensibles à l'action de la ciguë et de la cicutine. Aussi ce névrotique périphérique paralysant du groupe du curare constitue-t'-il aussi un névrotique encéphalique paralysant, ou, comme nous disons habituellement, un narcotique. Mais la ciguë développe surtout une action *antidouloureuse locale*. Je n'hésite pas à attribuer cette dernière à la réaction fortement alcaline, à la volatilité (l'herbe de ciguë ainsi que la coniine répandent une odeur piquante, désagréable), en un mot aux propriétés irritantes locales de l'alcaloïde non oxygéné. Nous traiterons plus en détail la question des anesthésiques locaux et de l'anesthésie locale en général à propos de la cocaine. Il me suffira de dire ici que la diminution fonctionnelle des terminaisons des nerfs sensibles, après administration locale de ciguë et de cicutine, doit être mise sur le compte des propriétés physico-chimiques de la cicutine, qui diffuse si aisément dans la peau à travers l'épiderme.

A mon sens la ciguë est à tort une grandeur pour ainsi dire totalement déchue. Mais je concède qu'on peut s'en passer dans notre arsenal thérapeutique moderne, si riche en remèdes analgésiques locaux et généraux, d'autant plus que nous ne pouvons tirer profit de l'effet curarisant. On a employé en outre la ciguë et la cicutine dans la *coqueluche*, l'asthme, la bronchite chronique, les adénites et les néoplasmes, mais nous possédons certes actuellement de meilleurs remèdes pour combattre ces maladies.

Modes d'administration. Pour l'usage externe on prescrira les feuilles de ciguë sous sous forme *d'emplâtre de ciguë* (composé d'extrait de ciguë 1—5 et emplâtre d'oxyde de plomb 25).

Pour l'usage interne on recourt à *l'extrait alcoolique de ciguë*, dont notre Pharmacopée renseigne comme la plus forte dose par prise 50 mgr. et 300 mgr. comme dose maxima par 24 heures. La cicutine se prescrit sous forme de bromhydrate de cicutine à des doses de 2 à 5 mgr. 3 à 4 fois par jour. Si l'on désirait injecter ce sel hypodermiquement, on ne pourrait pas dépasser la dose de 1 mgr.

F. a. 2. GROUPE DE LA VÉRATRINE. Vous savez ce que l'on comprend sous le nom de vératrine semblerait indiquer qu'il s'agit de l'alcaloïde du Veratrum album ou hellébore blanc, la plante bien connue de la famille des Mélanthacées, qui provoque l'éternûment. Mais la vératrine du commerce ne s'extrait pas du veratrum mais bien de la semence de cévadille (Sabadilla ou Veratrum officinale). Malgré que dans la Pharmacopée allemande on l'appelle purissimum, elle est un mélange de *cévadine* cristallisée $C_{32}H_{49}NO_9$ (qui sous l'influence des alcalis se scinde en acide angélique) $C_5H_8O_2$

et cévine $C_{27} H_{43} NO_8$, de vératrine amorphe $C_{37} H_{53} NO_{11}$ et de cévadilline $C_{34} H_{53} NO_8$. MERCK a en outre encore extrait des semences de cévadille deux autres alcaloïdes cristallisables, la sabadine $C_{29} H_{51} NO_8$ et la sabadinine $C_{27} H_{45} NO_8$. Mais, d'après LISSAUER, il n'existe qu'une différence quantitative entre l'action du mélange et celle de la *cévadine* ou vératrine pure cristallisée. Mais il existe, au contraire, une différence entre la *vératrine* (cévadine) provenant de la semence de cévadille et la *vératrine* provenant de l'hellébore blanc. Cette dernière, qui porte le nom de *protovératrine* $C_{32} H_{51} NO_4$, présente au point de vue de son action beaucoup de points de ressemblance avec la vératrine; elle possède également une action se rapprochant de celle de l'aconitine et de la delphinine (EDEN), mais se montre beaucoup plus toxique que l'alcaloïde provenant de la cévadille. Dans l'hellébore on trouve, à côté de la protovératrine, de la vératridine (vératralbine), de la jervine, de la pseudojervine, de la rubijervine (ces trois derniers alcaloïdes sont très peu toxiques). A côté de la cévadille et de l'hellébore blanc on cite encore comme plante mère des alcaloïdes du veratrum (jervine, pseudojervine, rubijervine, vératrine, pas de protovératrine) l'hellébore vert ou hellébore d'Amérique, et en Angleterre cette dernière plante est souvent employée comme „cardiac depressant", plus exactement comme cardioplégique, pour diminuer la tension sanguine. Nous n'en ferons pas moins tout notre possible pour nous en tenir à l'étude exclusive de la vératrine (le produit impur retiré de la cévadille) renseignée par notre Pharmacopée. C'est cette substance qui a été de loin le plus étudiée au point de vue thérapeutique et expérimental. Elle fut receuillie dans l'arsenal thérapeutique grâces au patronage de MAGENDIE et D'ANDRAL. TURNBULL la vanta sérieusement comme anesthésique local et nos compatriotes ROËLL, VAN PRAAG et EIKENDAL ont contribué à établir les propriétés de ce produit.

Une triple action capitale appartient à tous les alcaloïdes du veratrum (au mélange que nous appelons vératrine comme à la cévadine et la protovératrine cristallisées).

1°. une *action irritante locale intense*, qui est si forte que quand on travaille la vératrine dans la pharmacie les particules volatiles peuvent provoquer non seulement de l'éternûment et un fort larmoiement, mais même un érythème cutané de la face et une vraie conjonctivite (l'addition à la vératrine d'une couple de gouttes d'h. de ricin avant qu'on l'incorpore, en solution alcoolique, dans l'excipient paraît être un excellent moyen pour éviter la dispersion lors de la préparation d'onguent de vératrine: FILCHNER). Quand on l'administre par la bouche, la vératrine produit rapidement des nausées et de la diarrhée et en cas d'usage prolongé un

catarrhe intense de l'estomac et de l'intestin.

Frottée sur la peau sous forme d'onguent, la vératrine provoque une sensation manifeste de brûlure et d'irritation douloureuse, suivie d'une sensation de froid (engourdissement) et d'insensibilité locale. Ces parties de la peau ne perçoivent pas dans ces conditions les irritants douloureux et les patients ont l'impression comme si les terminaisons des nerfs sensibles étaient en ces endroits momentanément paralysées.

2°. La 2de action est une action *générale*, qui est surtout manifeste chez les grenouilles. Elle consiste en une *modification de la forme de contraction des fibres musculaires striées*, comme l'a démontré tout d'abord BEZOLD. La contraction est irrégulière, le stimulus ne se propage pas régulièrement, le muscle n'entre pas en tétanos, sa contractilité semble d'abord augmentée puis diminuée (SCHENCK). Les muscles se relâchent à peine; le ventre musculaire reste gros et cependant l'animal est parésié. La courbe musculaire diffère d'une courbe normale de par son élévation plus grande (au début) et par la manière exceptionnellement lente dont s'opère le relâchement. Dans chaque muscle, telle est la manière de voir entre autres de GRÜTZNER, OVEREND, existent des fibres qui se contractent lentement et d'autres se contractant avec rapidité. La vératrine irrite ces dernières fibres du moins au début et diminue la durée de la période latente de leur con-

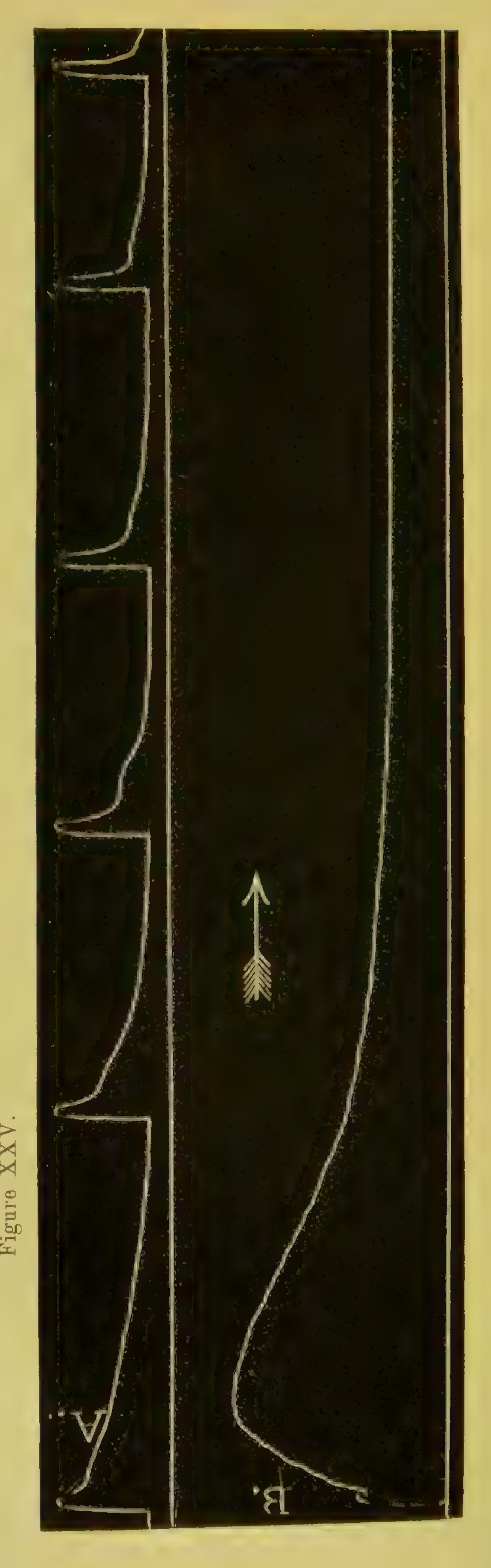


Figure XXV.

traction. De là la forme particulière de la courbe musculaire, qui est très nette sur la figure ci-contre, empruntée à une expérience faite sur la grenouille. Nous avons inscrit aussi comparativement les contractions normales du même muscle chez l'animal non empoisonné, provoquées par des irritants institués à intervalles réguliers.

La protovératrine ne possède pas cette propriété caractéristique de la cévadine. Elle n'en est pas moins un poison musculaire; en effet sous son influence les excitations régulièrement intermittentes produisent une courbe musculaire aisément reconnaissable et même le muscle perd après une longue période de repos très rapidement sa contractilité. On prétend que cette atteinte spécifique, qu'exerce la vératrine sur le muscle, ne porte que sur le muscle lui-même, parce qu'elle persiste invariablement après paralysie des plaques motrices intramusculaires sous l'influence du curare. Mais les recherches récentes de Garten prouvent toutefois qu'après empoisonnement par la vératrine il se produit également dans les nerfs à chaque irritation un ralentissement exceptionnel de la période de la variation négative et que l'intensité de cette variation exprimée graphiquement se rapproche on ne peut plus de la courbe de la vératrine. Le nerf moteur paraît donc participer au processus beaucoup plus qu'on ne l'avait cru jusqu'ici. Mais tout ceci n'a de valeur qu'au point de vue de la physiologie et de la toxicologie, et n'intéresse même pas la toxicologie humaine. En effet dans les conditions ordinaires on ne retrouve pas ces modifications de la contraction musculaire chez les mammifères, parce que ces animaux succombent par asphyxie etc., bien avant que ce phénomène ne puisse se déclarer. C'est que la vératrine a encore un troisième mode d'agir, notamment.

3°. *Sur la moelle allongée et la moelle épinière.* La respiration, l'activité cardiaque et la tension sanguine sont les trois grandes fonctions qu'attaque la vératrine. Chez le mammifère (et c'est ce qui dans l'espèce nous intéresse le plus) la respiration diminue notablement de fréquence; elle cesse de temps en temps pour recommencer à nouveau, mais d'une façon moins intense, et *elle finit par s'arrêter complètement.* Toutes les expériences prouvent la *paralysie du centre respiratoire* dans la *moelle allongée. Le coeur bat plus lentement* (ce phénomène est surtout caractéristique chez l'homme) sans diminuer au début d'intensité, mais cette diminution se montre plus tard d'une façon incontestable. Ce pouls rare dépend-il de la paralysie du nerf accélérateur ou d'une simple irritation du centre du vague? Quand on songe que l'action de la vératrine persiste après la section du vague ou après l'emploi de l'atropine, qu'en outre le coeur isolé de grenouille et de mammifère (Krajewski, Hebdom) subit une diminution parallèle de fréquence et une aug-

mentation de l'intensité des contractions sous l'influence de très faibles doses et une diminution d'intensité sous l'influence de doses moderées et fortes, on mettra le ralentissement de la contraction et l'abaissement de son intensité non seulement sur le compte du centre du mouvement cardiaque mais sur celui *du muscle cardiaque lui-même.* A côté du pouls rare le mammifère empoisonné par la vératrine offre un *abaissement très manifeste de la pression sanguine.* La vératrine est un angioplégique et principalement un *angioplégique central.* Malgré qu'on ne puisse recuser l'effet paralysant sur les fibres vaso-motrices (MARFORI) et que cet effet est même probable, il n'en est pas moins vrai que la paralysie du centre vaso-moteur dans la moelle allongée constitue l'agent principal. La sensibilité vis-à-vis de la vératrine des grands centres de la moelle allongée ressort clairement de plusieurs faits. Les convulsions qui chez les mammifères surviennent à la suite des fortes doses prouvent en outre la sensibilité des *centres de la moelle* et probablement aussi de certains centres corticaux.

Je dis probablement aussi de *certains centres corticaux.* Les *sensations anormales* qu'on observe parfois chez l'homme à la suite de l'usage interne de vératrine, la sensation de frisson parcourant l'organisme, de châtouillement et de brûlure sur toute la surface cutanée, sont l'indice de dysesthésies, qui *ne* peuvent se produire sans l'intervention de l'écorce cérébrale. La *conscience* par contre reste *normale.* Considérant le trouble de la respiration, le ralentissement du pouls, l'abaissement de la pression sanguine, accompagnée quelquefois de convulsions, on comprendra aisément que dans ces conditions la température baisse normalement et qu'il se produit une réduction importante des échanges organiques. La vératrine est et reste un poison énergique, qui dans son action sur l'organisme se rapproche le plus de l'aconitine.

Usage thérapeutique. Les médecins, dans leur zèle, hélas! déplacé, tendant à appliquer à la clinique les faits fournis par la physiologie expérimentale, ont prescrit durant tout un temps la vératrine comme *antipyrétique.* Un remède qui abaisse si manifestement la température et diminue la fréquence des contractions cardiaques, devait nécessairement, se disait-on, rendre des services dans les maladies infectieuses aiguës et les états fébriles, comme la pneumonie, le rhumatisme articulaire aïgu, la fièvre typhoide, etc. Mais songeait on bien que ce ralentissement du pouls et cet abaissement de la température sont de véritables symptômes d'intoxication, qui s'accompagnent d'un abaissement de la pression sanguine et d'un trouble de la respiration? Probablement non. Il fallut que l'expérience se fit à nos dépens et à ce moment, je le dirai à l'exemple de WOOD, je ne saurais désigner le moindre *état morbide qui légi-*

time l'usage interne de la vératrine. Les *hydropisies*, dans lesquelles on vantait jadis le vératrine comme une sorte de drastique, n'en indiquent pas plus l'emploi que les *cardiopathies* avec pouls accéléré dans lesquelles on a dans ces derniers temps encore recommandé sinon la vératrine du moins la teinture de veratrum (1 : 4, 10 à 30 gtts dans les 24 heures) (Liégois, Eloy). Non disposons d'une série de médicaments moins dangereux et plus sûrs, avec lesquels nous pouvons produire une plus grande élimination de suc intestinal et une meilleure régulation de l'activité cardiaque.

On ne peut méconnaître une légère teinte homéopathique à l'indication de la vératrine comme *remède contre le choléra asiatique.* Pour prouver l'exactitude de sa thèse, d'après laquelle le véritable agent curatif doit être capable de provoquer une maladie identique à celle qu'il est appelé à combattre, Hahnemann cite dans l'introduction de son „Organon" la communication d'Hippocrate dans laquelle il rapporte un cas de choléra, qui, ne voulant céder devant aucun remède, guérit sous l'influence de la racine d'hellébore blanc, qui provoque elle-même le choléra. Schulz a recommandé en 1892, après avoir rappelé les anciennes expériences pratiques, l'acide arsénieux, plus tard aussi l'arsenite de cuivre (III, p. 171), dans le choléra et la cholérine, comme possédant la même valeur que la vératrine. Pour autant que je sache, son conseil a trouvé peu de partisans. Et cependant ce conseil n'est pas entièrement à dédaigner en ce qui regarde la vératrine, qu'on n'emploie dans l'espèce qu'à doses homéopathiques. La vératrine est un irritant de la muqueuse intestinale; la muqueuse intestinale et les glandes intestinales se trouvent en cas de choléra dans un état paralytique. Le conseil n'est donc pas aussi homéopathique qu'il n'en a l'air. Et cependant il ne trouvera que peu d'écho aussi longtemps que nous disposions d'autres moyens plus énergiques dont nous connaissons mieux les doses et dont les dangers sont moins prononcés.

La place occupée par la vératrine dans la Pharmacopée ne trouve sa base que dans l'effet thérapeutique de *l'administration externe.* La forte irritation locale, les sensations de piqûre, de châtouillement, de brûlure, qui suivent l'application topique, disparaissent après un certain temps et font suite à une période d'engourdissement et d'insensibilité. Si l'endroit, où porte l'application de la vératrine, est le siège de douleur, cette douleur disparaît après une courte période irritative. Elle se trouve comme effacée. La forte irritation a fait place à l'épuisement. Il paraît donc, comme le dit Liebreich, que la *vératrine* est un *anesthésique douloureux*, dont l'irritation chimique provoque de la douleur et de l'insensibilité par suite d'épuisement. Ce corps appartient aux irritants cutanés énergiques en général et en particulier à la classe de ceux qui doivent

leurs effets analgésiques, anodins, anesthésiques, moins à la longue durée de leur action qu'à l'intensité de celle-ci (II, p. 11). Mais la vératrine, qui fut recommandée avec grand enthousiasme par TURNBULL dans *toutes les névralgies*, à cause de la facilité de son emploi, la rapidité de son action, et qui, depuis 1834, fut placée par lui et par tout le monde médical, notamment dans la *prosopalgie*, *la sciatique*, etc., au-dessus de tout agent anesthésique local, a néanmoins durant les dernières décades dû baisser pavillon devant la cocaïne et d'autres topiques analgésiques. Puis dans ces dernières années la thérapeutique tend de plus en plus à instituer dans toutes les névralgies un traitement causal et elle se refuse de plus en plus à employer des palliatifs, qui laissent le feu couver sous la cendre. Or l'usage externe de la vératrine constitue un palliatif de ce genre.

Mode d'administration. Conformément aux recommandations originales de TURNBULL on mélange la vératrine (à raison de 1 : 50 à 1 : 20) à l'axonge après l'avoir en tout en partie dissoute au préalable dans l'alcool, pour faire un onguent et l'on frotte une proportion de cet onguent, correspondant au volume d'une noisette, durant 5 à 15 minutes sur la région douloureuse, jusqu'à ce que le patient ressente manifestement l'effet irritant. TURNBULL croyait qu'on pouvait continuer ce traitement sans danger durant des semaines, mais tel n'est pas le cas. On n'élimine pas de cette façon l'action générale. La vératrine se résorbe aisément et on la retrouve après injection cutanée chez le chien dans le contenu de l'estomac et de l'intestin (BONGERS). Mais en outre l'emploi prolongé de l'onguent à la vératrine peut provoquer *l'inflammation de la peau*, par ex. un exanthème de nature érysipélateuse ou pustuleuse, tandis que dès la première friction on peut voir surgir des sensations anormales, de la douleur, des tiraillements qui peuvent provoquer de l'insomnie et auxquels le patient ne parvient pas, même après un temps prolongé, à s'accoutumer (LEWIN). La vératrine ne se prête nullement aux injections hypodermiques à cause de son action irritante énergique.

Provisoirement je ne la crois pas plus indiquée pour l'usage interne. Et cependant notre Pharmacopée tolère comme dose maximale par prise 5 mgr. et comme dose de 24 heures 30 mgr. Même la cinquième partie de la dose maximale peut se montrer nocive pour l'homme adulte.

La protovératrine, qui, d'après EDEN, conformément à des expériences faites sur les animaux, surpasse de loin la vératrine comme anesthésique local, n'a pas pu faire sa brèche dans la pratique. La vératroïdine et la pseudojervine, que PEKSCHEN étudia au point de vue expérimental, ne présentent aucune importance au point de vue thérapeutique.

Les américains, même Wood, professent un certain respect pour l'extrait fluide et la teinture de veratrum vert, qu'ils utilisent non seulement comme remède calmant dans les palpations cardiaques et comme angioplégique, mais aussi dans l'éclampsie puerpérale (fanton d'Andon). Les alcaloïdes du veratrum vert appartiennent aux spécimens les moins forts du groupe de la vératrine et ne sont pas encore parfaitement connus. D'après Wood, de faibles doses (3 à 6 gouttes de teinture), données à de courts intervalles (toutes les heures par ex.), constituent le mode d'administration le plus recommandable. Pour éviter le vomissement on donnera toujours 15 minutes avant l'administration de la vératrine du laudanum (5—10 gtts). Tout ceci cependant n'empêche pas qu'on trouve dans la littérature américaine la relation de nombreux cas d'intoxication produits tant par les préparations officinales que par la teinture de Nordwood (teinture saturée de veratrum vert).

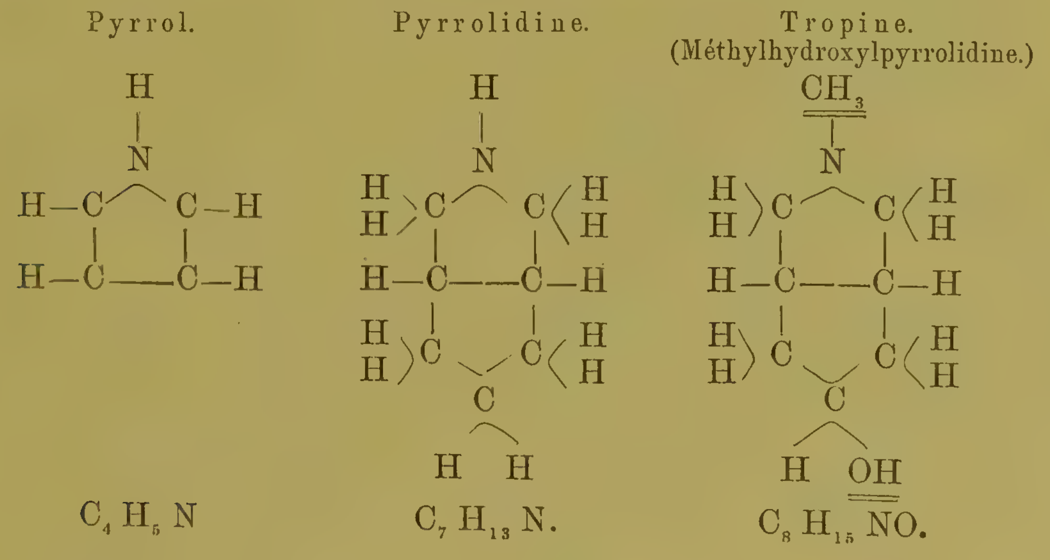
SEPTANTE-HUITIÈME CONFÉRENCE.

Névrotiques périphériques dépresseurs. Groupe de l'atropine.

Constitution chimique des tropéines. Simples dans lesquels on trouve les tropéines et les scopoléines. Alcaloïdes du groupe de la tropéine et de la scopoléine.
F. a. *α*. 3. *A*. Groupe de la tropéine.
Tropéines naturelles. I. *Feuilles de belladone*, atropine, hyoscyamine, apoatropine. Actions de l'atropine: action locale. Action physiologique générale: 1. dilatation pupillaire; 2. diminution des sécrétions; 3. accélération du pouls; 4. diminution des mouvements péristaltiques; 5. hallucinations; 6. accéleration respiratoire et son mécanisme. Intoxication par la belladone (et l'atropine) et son traitement par la morphine ou la pilocarpine (physostigmine). Accoutumance à l'atropine. *Usage thérapeutique* dans les coliques, comme mydriatique, comme antisécrétoire, dans la constipation, comme sédatif, comme antagoniste et antidote en cas d'empoisonnement. Importance de l'atropine en oculistique. Extrait de belladone. Mode d'administration et doses de *l'extrait de belladone et du sulfate d'atropine*. II. *Feuilles de Stramoine* et ses alcaloïdes. Remède contre l'asthme. Mode d'administration et doses. *Papier antiasthmatique*. *Tropéines artificielles*. III. Chlorhydrate d'homoatropine. Usage thérapeutique.
F. a. *α*. 3. *B*. Groupe de la Scopoléine.
Scopoléines naturelles. I. *Feuilles de jusquiame*. Eléments constitutifs. Identité de l'hyoscine et de la scopolamine. Leur action physiologique. Action sédative sur le cerveau. *Usage thérapeutique* comme antispasmodique et antihystérique. Hyoscine: remède contentif et hypnotique dans les psychoses. Extrait de jusquiame. *Modes d'administration et doses* de l'extrait de jusquiame et de l'hyoscine. III. *Duboisia Myoporoïdes*. Eléments constitutifs. Usage thérapeutique de la duboisine comme mydriatique et sédatif à remplacer par la scopolamine. III. *Scopolia atropoïdes*. Action physiologique. Usage thérapeutique. *Scopoléines artificielles*.
Succédanés de l'atropine. Ephedra vulgaris et éphédrine. Action physiologique et emploi thérapeutique. Euphthalmine.

Ce n'est pas la première fois, Messieurs, que nous apprenons à connaître le groupe de l'atropine. Quand nous avons étudié le rapport entre la constitution chimique et l'action physiologique (I, p 55, 56, 57, 58) l'atropine et les alcaloïdes naturels et artificiels à constitution homologue, les soi-disant tropéines nous ont fourni des exemples frappants pour justifier notre thèse d'après

laquelle les agents à constitution chimique homologue possèdent une action homologue. Nous avons alors appris à considérer l'atropine comme un ester tropaïque et nous fîmes ressortir que l'action mydriatique propre au groupe des tropéines est due à la présence d'esters dans la chaîne latérale. Les observations récentes concernant l'action physiologique de la tropine et de la tropéine ont démontré que cette loi est également passible d'exceptions, qu'il existe de vraies tropéines, c.-à-d. des esters d'acides tant de la série grasse que de la série aromatique combinés à la tropine, qui ne possèdent pas la moindre action périphérique (GOTTLIEB). Ces observations ont prouvé que la plupart de ces tropéines en question excitent l'irritabilité des ganglions moteurs cardiaques, propriété qui n'appartient nullement à l'atropine. Mais ces observations ont produit avant tout un bouleversement dans notre manière de voir concernant la constitution chimique de la tropine. Celle-ci était regardée jusqu'ici comme un dérivé de la tétrahydropyridine (I, p. 57. Rem.). Mais la décomposition de la tropine entraîne la formation de l'acide pimélinique, un heptacide. La tropine n'est donc pas un dérivé de la pyridine mais bien de la pyrrolidine, un heptacomposé cyclique ($C_7 H_7$)-répondant probablement à la formule suivante:



Je range dans le groupe de l'atropine une série de simples, qui dilatent la pupille, qui paralysent une série d'appareils périphériques, d'appareils glandulaires, des terminaisons de nerfs sécrétoires mais qui parallèlement provoquent dans la cerveau et surtout dans l'écorce cérébrale des troubles fonctionnels incontestables, qui se caractérisent surtout par de l'ivresse, quelquefois par de la somnolence. Ces simples sont les suivants:

1. Les feuilles de belladone: *Atropa belladonna.* 2. Les feuilles de Stramoine: *Datura Stramonium.* 3. Les feuilles de jusquiame:

Hyoscyamus niger. 4. Les feuilles de Duboisia: *Duboisia myoporoïdes*. 5. Les feuilles de Scopolia atropoïdes: *Scopolia atropoïdes*. Les principes actifs de ces simples sont des tropéines ou des scopoléines: *atropine*, *hyoscyamine*, *pseudohyoscyamine*, *belladonine*, *hyoscine* (*ou Scopolamine*).

L'atropine et l'hyoscyamine appartiennent aux tropéines. Ces deux corps sont identiques; ce sont tous deux des tropates de tropine et ne diffèrent que par ce fait que l'atropine est optiquement inactive, tandis que l'hyoscyamine est lévogyre. L'hyoscyamine et la pseudohyoscyamine sont toutes deux lévogyres, mais la tropine, à laquelle l'acide tropique est combiné dans la pseudohyoscyamine, paraît ne pas être la tropine proprement dite mais un isomère de ce corps, comme la granatoline (I, 255, 256). La belladonine enfin est identique à l'atropamine ou apoatropine (MERCK) et elle constitue également un tropate de pseudotropine $C_{17} H_{23} NO_3 H_{20} — C_{17} H_{21} NO_2$. L'hyoscine et la scopolamine, toutes deux identiques et isomères, sont des scopoléines et bien des tropates de scopoléines, qui à leur tour sont des isomères de la cocaïne, dont nous avons déjà fait ressortir l'action mydriatique dans le Pharmacothérapie générale (I, p. 57, 58). Le tableau ci-joint donne un aperçu des tropéines et scopoléines naturelles, employées en thérapeutique, et des plantes qui les renferment. Il signale parallèlement les tropéines artificielles employées en thérapeutique.

APERÇU des tropèines et scopoléines.

A. Tropéines provenant de la tropine, etc. $= C_8 H_{15} NO$

Naturelles (esters tropiques de tropine: $C_{17} N_{23} NO_3 = C_9 H_8 O_2 . C_8 H_{15} NO$ et substances qui affectent des rapports avec la tropine.

Atropine.	*Hyoscyamine.*	*Pseudohyoscyamine.*	*Belladonine.*
Atropa Belladonna.	Atropa Belladonna.	Hyoscyamus niger.	Atropa Belladonna.
Datura Stramonium.	Datura Stramonium.	Duboisia myoporoïdes.	
	Hyoscyamus niger.		

Artificielles: Homatropine, et autres esters non tropiques de tropine.

B. Scopoléines, dérivant de la Scopoline $= C_8 H_{13} NO_2$.

Naturelles: Esters tropiques de Scopoline: $C_{17} H_{21} NO_4 = C_9 H_8 O_2 , C_8 H_{13} NO_2$.

Hyoscine, *Scopolamine*.
Hyoscyamus niger.
Duboisia myoporoïdes.
Scopolia atropoïdes.

Artificielles: toute une série de scopoléines non encore utilisables en thérapeutique, dépourvues d'action périphérique, mais douées d'action narcotique.

Je compte passer avec vous en revue tour à tour les divers simples et avant tout ceux dont les éléments constitutifs sont des tropéines. A cette catégorie appartiennent les feuilles de Belladone et les feuilles de Stramoine.

F. a. α. 3. A. I. FEUILLES DE BELLADONE. Je puis négliger le point de savoir si la belladone (atropa belladonna-solanées) doit son nom à la remarquable beauté que la dilatation pupillaire donne aux femmes (bella donna = jolie femme), mais il paraît certain que les mondaines de Venise et de Padoue employaient la belladone comme cosmétique (article de toilette). D'autre part il est certain que LINNÉE a donné à la plante le nom d'atropa à cause de ses propriétés toxiques énergiques, permettant de couper le fil de la vie, comme le faisait la parque Atropos.

Le principe actif principal de la belladone est l'atropine. Elle renferme en outre l'hyoscyamine, qui tout en ayant une action plus faible, a des propriétés physiologiques et chimiques identiques à celles de l'atropine; puis de l'apoatropine ou belladonnine. L'atropine cristallisée officinale renferme une faible mais incontestable proportion d'hyoscyamine.

Disons tout d'abord un mot de *l'action locale* des sels d'atropine. Cette action est en général minime, mais on a à diverses reprises constaté *une sensation de brûlure* après instillation d'atropine dans l'oeil. D'ailleurs on remarque si souvent des symptômes inflammatoires de la conjonctive et de la cornée après l'application externe de solutions d'atropine, qu'il n'est pas possible de méconnaître son action topique irritante (ALBRAND). Après la période d'irritation survient une période de moindre sensibilité ou d'insensibilité de la muqueuse des yeux, de sorte que celle-ci est capable de supporter sans douleur l'application de solutions caustiques ou astringentes (MOSLER, CANTANI). L'action irritante topique existe aussi pour les autres muqueuses que celle de l'oeil, mais ici il est difficile de la séparer nettement de l'action générale.

1. Les sels d'atropine sont les *mydriatiques* les mieux connus. L'étude de la mydriase nous amènera aussitôt à l'exposé de *l'action générale*, qu'on observe tout aussi bien après instillation de solutions d'atropine dans l'oeil qu'après usage interne de cet alcaloïde. D'après ROSSBACH et ALMS la dilatation pupillaire chez l'homme et chez les mammifères est précédée de rétrécissement pupillaire, mais l'affirmation de ces auteurs est jusqu'ici restée isolée et a été reconnue comme erronée. La mydriase, qui peut acquérir un haut degré d'intensité, est due principalement à la paralysie du sphincter pupillaire et se combine à la parésie ou à la paralysie du muscle tenseur de la choroïde, à *la diminution ou à la perte totale du pouvoir d'accommodation et à l'augmentation de la pression intraoculaire* (GRASER). La pupille atropinisée peut encore se dilater sous l'influence de la cocaïne (HÖLTZKE, LIMBOURG) et l'association des mouvements oculaires ne s'altère que quand on administre des doses mortelles (HÖGYES). Chez l'homme la mydriase et la para-

lysie de l'accommodation se dissipent lentement, même après l'emploi de faibles doses (DE RUYTER).

J'ai tranché tantôt d'un coup, en faisant passer le sphincter pupillaire et le muscle tenseur de la choroïde comme les principaux coupables, la fameuse question, qui donna lieu à des nombreuses expériences, celle notamment de savoir le rôle joué dans l'effet mydriatique par l'irritation du sympathique, par la paralysie de l'oculo-moteur, par la paralysie de l'appareil ganglionnaire périphérique ou par la paralysie directe des muscles du sphincter. Or ces muscles sont bien les vrais coupables. Comment pourrait on comprendre autrement que l'oeil de grenouille extirpé réagit à l'application d'atropine avec la même netteté par la dilatation pupillaire que l'oeil qui reste en rapport avec l'organisme vivant (DONDERS, DE RUYTER); qu'une instillation d'atropine chez l'homme, qu'on limite très exactement à un seul endroit, ne fait contracter l'iris et dilater la pupille qu'en ce seul endroit? Les observations intéressantes et poussées jusqu'aux moindres détails, instituées par H. MEYER, relatives à l'action de l'atropine sur les pupilles d'animaux dont l'iris renferme des fibres musculaires striées (oiseaux, surtout hibou, tortue) ont prouvé que l'iris de ces animaux est très peu ou pas sensible à l'action de l'atropine. L'oeil de tortue y est tout à fait insensible et l'iris d'oiseau, soit la pupille du pigeon, ne se dilate que quand on instille d'une façon continue de très fortes solutions d'atropine. Il paraît donc légitime de formuler la conclusion finale, qui se trouve d'ailleurs confirmée par d'autres expériences encore, que le facteur principal de *l'action mydriatique* consiste dans la sensibilité des fibres musculaires lisses et du muscle de BRÜCK, en un mot que la mydriase est due à la paralysie des fibres musculaires lisses.

2. Il faut citer en second lieu l'action *antihydrotique*, *antisécrétoire*, de la belladone, de l'atropine. Toutes les vraies sécrétions, surtout la sécrétion sudorale et salivaire, mais aussi la sécrétion lactée (HAMMERBACHER) et la sécrétion urinaire diminuent sous l'influence de l'atropine (THOMPSON, WALTI, LAZZARO et PITTINI), malgré que l'atropine s'élimine tant par la glande mammaire (FUBINI, BONANNO) que par le rein Même l'exagération de la diurèse produite par l'urée ou la caféine est inhibée par l'atropine. Il n'y a qu'une glande qui paraît être indifférente vis-à-vis de l'atropine, et c'est le pancréas. Cette exception est à mon avis si extraordinaire que, malgré l'autorité de PAWLOW et GOTTLIEB, c'est à contre-coeur que je l'admets. Même la glycogenèse est réduite et contrecarrée par l'atropine. Aussi CAVAZZINI et SABAÏNI parlent-ils d'une glycosécrétion du foie, et le pancréas ferait exception?

Une série d'expériences, instituées par les meilleurs physiolo-

gistes de notre époque, ont prouvé que l'action antisécrétoire repose sur la *paralysie des nerfs sécrétoires périphériques*. On discute encore le point de savoir, qu'il est d'ailleurs difficile d'élucider, si à côté des nerfs sécrétoires les cellules glandulaires ne subissent pas également l'influence de l'atropine. On sait que la glande dont la fonction est paralysée par l'atropine, surtout la glande salivaire, recommence à sécréter sous l'influence de la physostigmine et que cette même glande, poussée à une suractivité par la pilocarpine, cesse de sécréter sous l'influence de l'atropine. Mais on ne peut pas conclure de ces faits que l'appareil glandulaire le plus périphérique, c.-à-d. la cellule glandulaire elle-même est sensible à la physostigmine et non à l'atropine. C'est ce que nous apprend p. e. ce que nous avons dit tantôt à propos de la sécrétion urinaire. Les reins sont en effet sensibles à l'action de la caféine comme à celle de l'atropine, mais ils le sont pour ces deux corps dans un sens opposé. Toutefois, malgré qu'on tende à mettre la diminution de la sécrétion urinaire produite par l'atropine sur le compte d'une paralysie du vague (Lazzaro et Pittini), cela n'autorise pas à conclure que l'exagération de la diurèse produite par la caféine repose sur une irritation du vague (comp. III, p. 255, 256). Entretemps nous appliquerons ici encore le précepte: „adhuc sub judice lis est." Même la formation de la lymphe, qui jusqu'à un certain degré est regardée de plus en plus comme une sécrétion Heidenhain, Hamburger), se réduit sous l'influence de l'atropine (Spiro, Trschirwinsky), tandis que la tension du canal thoracique (par suite de la dilatation du réservoir par paralysie musculaire) diminue d'une façon notable (Camus et Gley).

3. Une troisième action périphérique importante de la belladone et de l'atropine consiste dans *l'accélération du pouls*. Durant cette accélération l'irritation du vague reste sans effet et est incapable d'inhiber les mouvements cardiaques. On exprime ordinairement ce fait en disant que l'atropine paralyse les terminaisons intracardiaques du vague. Les cellules ganglionnaires du coeur, où se termine le vague, seraient conséquemment le lieu d'action élective de l'atropine. Conformément à cette manière de voir Bandler trouva que le coeur des daphnies, qui n'a pas d'appareils inhibitoires, est totalement insensible à l'action de l'atropine. Mais d'autre part on ne peut pas méconnaître l'influence d'autres facteurs vis-à-vis de cette action, surtout pas chez l'homme. Ainsi chez les vieillards l'accélération du pouls par l'intoxication atropinique est très peu marquée; elle est en général absente dans l'insuffisance aortique, mais très rarement dans l'insuffisance mitrale (Müller). On pourrait interpréter ces faits par une diminution du tonus du vague. Et en effet c'est à peine qu'on observe quelqu' accélération du pouls

après l'intoxication atropinique chez le lapin et la grenouille, chez lesquels il n'existe guère de tonus du vague, mais on comprend difficilement pourquoi ce tonus serait réduit au minimum dans l'insuffisance mitrale. Si l'on songe en outre que le nombre de contractions d'un coeur isolé de mammifère, dont on entretient la vitalité par une circulation artificielle, n'augmente guère sous l'influence de sang contenant de l'atropine (Hebdom, le même fait est vrai, d'après une série d'épreuves instituées ad hoc, pour le coeur de mammifère isolé battant librement), tandis que les parties, dépourvues de ganglions, du coeur de mammifère subissent des changements typiques sous l'influence de l'atropine (Krehl et Romberg), on est tout tenté d'attribuer au muscle cardiaque un rôle dans l'accélération du pouls produite par l'atropine. Aussi les opinions se rangent dans ces derniers temps de plus en plus à cette manière de voir. On doit chercher le lieu d'élection de (la muscarine et de) l'atropine non dans les cellules ganglionnaires mais dans le muscle lui-même, d'après l'avis de Krehl et Romberg. Il est établi que les terminaisons du vague se paralysent sous l'influence de l'atropine, mais à côté de cela le muscle du coeur involontaire strié subit aussi l'action du poison.

L'atropine n'exerce aucune action nocive sur l'intensité de la contraction cardiaque, etc. (Harnack et Hafemann). Aussi ceteris paribus le système artériel reçoit dans l'unité de temps beaucoup plus de sang qu'en cas de fréquence normale. La tensionsanguine augmente donc (Sophie Frenkel). Mais ce n'est que pour les faibles doses que les choses se passent aussi simplement. En cas de fortes doses surgit l'action angioplégique des tropéines (III, p. 72). Le calibre des vaisseaux augmente et il se produit de l'abaissement de la tension sanguine par paralysie des vaso-constricteurs, comme le veut Pick. Durant l'abaissement de la pression la quantité de sang qui s'écoule par la veine fémorale diminue, fait remarquable qui force Pick à voir dans l'atropine un de ces agents chimiques vis-à-vis desquels les différents territoires vasculaires montrent des réactions différentes, ici de la constriction, là de la dilatation, comme c'est le cas pour l'hydrastine (III, 72).

4. Il faut citer enfin parmi les actions périphériques de la belladone et de l'atropine celle qu'elle exerce sur *les mouvements péristaltiques du canal digestif*. Les mouvements péristaltiques de l'estomac s'affaiblissent sous l'influence de l'atropine, comme l'a prouvé Schütz par ses expériences bien connues (II, p. 68). Déjà cet auteur attribue cette diminution de la péristaltique à la paralysie des terminaisons du vague dans l'estomac et Jacobj de même que Traversa, qui étudièrent dans la suite l'influence de l'atropine sur le canal intestinal, sont arrivés à la même conclusion.

La conductibilité entre les éléments nerveux moteurs de la paroi intestinale (cellules ganglionnaires et plexus) et le vague est interrompue, tandis que les muscles restent excitables. Voilà comment ces auteurs se représentent l'action de l'atropine.

Mais quand je songe que les muscles lisses de l'iris, du coeur, du canal thoracique interviennent dans l'action de l'atropine sur la pupille, le coeur, etc., que LUCHSINGER a démontré manifestement la sensibilité des fibres musculaires lisses et des nerfs qui les innervent à l'action de l'atropine par ses expériences sur les muscles de l'oesophage, qui sont striés chez le lapin, et lisses au contraire chez l'oiseau, la grenouille: etc. au point que l'oesophage du lapin ne subissait pas de paralysie par l'atropine, mais bien l'oesophage de l'oiseau, de la grenouille; quand se songe à tous ces faits, je ne me sens plus de tout disposé à considérer les fibres musculaires lisses du tractus intestinal comme insensibles à l'atropine. Le ralentissement de la péristaltique est favorisée par la diminution des sécrétions. La muqueuse entière du tractus intestinal devient sèche et, comme on le savait depuis longtemps et comme RIEGEL l'a récemment encore constaté à nouveau, non seulement la sécrétion salivaire, la sécrétion du suc intestinal, etc. mais même la sécrétion du suc gastrique subit une restriction importante. Il ne s'agit pas, dans l'espèce, d'une action directe exercée sur la muqueuse, car l'atropine ne s'élimine ni par le suc gastrique ni par le suc intestinal (MEHNERT, BONGERS).

5. A l'action périphérique de la belladone (et de l'atropine) s'oppose *l'action centrale.* Cette plante porte à juste titre dans notre pays le nom de Dolle Kers, en Allemagne Tollkirsche (cerise enragée), et WOOD la range avant tout dans sa classe de médicaments *à action délirante.* Aucun autre alcaloïde n'agit à doses aussi minimes et d'une manière aussi spécifique que l'atropine sur les fonctions psychiques de l'homme. Sous l'influence de l'atropine on voit survenir comme dans le rêve toute espèce de représentations, de souvenirs, *d'hallucinations*, qui ne peuvent être inhibés par les centres de contrôle. *L'intoxiqué par l'atropine ne divague pas seulement, il peut aussi commettre des actes insensés.* J'ai lu ainsi quelque part que dans la guerre des Anglais contre l'un ou l'autre peuple sauvage les indigènes avaient versé dans la boisson des troupes anglaises un extrait d'une espèce de belladone et qu'après avoir bu cet extrait les troupes se mirent à se battre entre elles et laissèrent les indigènes en paix. Celui qui a observé plus d'une fois le délire atropinique et a constaté la grande influence de l'individualité sur la nature et l'intensité de ce délire ne considérera pas ce récit comme un mythe.

Lorsque je rencontrai pour la première fois une intoxication

atropinique je me trouvai devant une énigme. J'avais nettement devant l'esprit comme symptômes de cet empoisonnement la dilatation pupillaire, l'accélération cardiaque, la sécheresse de la bouche et de la gorge, mais on ne m'avait jamais représenté le délire et les hallucinations comme les symptômes les plus prédominants. Aussi le jour où l'on vint me quérir pour donner mes soins dans un ménage où le père et la plus jeune fille présentaient parallèlement au matin des symptômes morbides si étranges, et lorsque je constatai chez eux comme phénomènes principaux à côté d'un pouls un peu accéléré, d'une température subfébrile et d'une face congestionnée, du délire et des hallucinations continues (les hallucinations de la petite fille de 6 ans qui se rapportaient à des châteaux, des princesses, des mannequins de terre, etc., étaient intenses et intéressantes), je n'eus pas mal de peine à poser un diagnostic. Les pupilles étaient à peine dilatées, les plaintes relatives à la sécheresse de la gorge pas sensiblement plus grandes que dans des états fébriles légers et je ne songeai nullement à l'empoisonnement par la belladone ou l'atropine, d'autant moins que personne dans la ménage n'avait d'affection oculaire. Je n'eus l'explication du fait que lorsque la mère, devant mes demandes répétées si les deux patients n'avaient pris rien de spécial, me raconta que la veille au soir elle avait préparé pour le père et l'enfant, qui s'étaient un peu refroidis, du thé pectoral. L'herbe, qui avait servi à faire ce thé, se composait de feuilles de belladone et de jusquiame, que le chirurgien avait prescrites pour des applications externes et que la mère avait erronément pris comme espèces pectorales pour faire du thé. Le fait que chez la jeune fille plus encore que chez le père les symptômes du côté du cerveau prédominaient dans le tableau morbide est en harmonie avec l'âge de l'enfant, où les mécanismes d'inhibition n'ont pas atteint leur plein développement (Carpenter).

Albertoni et la plupart des auteurs considèrent les effets que l'atropine exerce sur le cerveau, qui existent naturellement aussi chez les animaux et qui évidemment sont tout à fait variables d'après l'espèce animale et l'individualité, comme des *phénomènes d'irritation*. L'atropine excite les grands centres de représentations, etc., et l'irritabilité des ces derniers s'exagère. Voilà à peu près le sens de leur formule. Mais en principe je considère comme moins vraisemblable l'existence d'un vrai état irritatif que la paralysie des centres d'inhibition et de contrôle. En effet les délires sont suivis généralement de dépression, dans plusieurs cas même de coma profond, qui peut persister même durant 18 heures (Lewin). Le délire s'accompagne fréquemment de troubles moteurs et ceux-ci persistent quelquefois pendant plusieurs jours. Les vraies convulsi-

ons ne surviennent que chez les animaux qui possèdent un grand pouvoir de résistance vis-à-vis de l'atropine, comme les oiseaux (pigeons: FALK et KÜSTER).

On doit enfin considérer comme une action centrale

6. L'influence, décrite par plusieurs auteurs (WOOD, LEVISON, VOLLMER et d'autres), que l'atropine exerce sur la respiration. *L'emploi de l'atropine augmente la fréquence respiratoire, tout comme la profondeur de chaque respiration.* Peut ou doit on considérer ces faits comme l'expression d'une excitation essentielle du centre respiratoire sis dans la moelle allongée? Je le crois à peine. L'agitation psychique, le délire, la congestion cérébrale, l'accélération du pouls doivent secondairement, à mon avis, donner lieu à de la dyspnée. Ajoutons y *l'élévation thermique*, qui chez l'homme et chez l'animal peut aller jusqu'à $^1/_2$ à 1^0 C. et même plus (MEURIOT, OTT, WOOD) et qui repose sur des troubles fonctionnels des centres calorifiques, probablement, -- mais ce point demande à être encore élucidé par de nouvelles recherches — sur la paralysie des appareils d'inhibition calorifique. En cas de doses mortelles (il est à peine besoin de le dire) il n'est pas question d'élévation thermique et d'accélération respiratoire, mais bien de symptômes tout à fait opposés.

L'empoisonnement par la belladone et l'atropine est loin d'être rare chez l'homme. Mais il devient néanmoins plus rare dans ces derniers temps, et parmi les empoisonnements soignés durant deux lustres (1888—1897) à l'hôpital urbain d'Amsterdam, on ne compte que $1.7^0/_0$ d'empoisonnements par l'atropine (5 cas sur 282).

Après avoir exposé ce qui précède il ne me reste plus rien à dire des symptômes toxiques en général. LEWIN compte dans le tableau de l'intoxication par l'atropine les *exanthèmes cutanés* (érythème, urticaire, herpès et eczéma, ces derniers surtout après applications topiques de l'onguent et de l'emplâtre à la belladone), mais ces symptômes surviennent rarement après l'usage interne, tout aussi rarement par ex. que l'épistaxis que REICH observa chez un jeune garçon de 17 ans chaque fois après qu'il eut employé de l'atropine ou de la duboisine comme collyre mydriatique.

L'empoisonnement par l'atropine s'impose au profane comme plus dangereux qu'il n'est en réalité. En général il a une issue favorable, à part quand il est question de très fortes doses (POUCHET, O'BRIEN). L'atropine est en effet un *médicament organodécurseur par excellence*, et l'on put très aisément dans l'urine par ex. des deux patients cités plus haut retrouver l'atropine sous forme de masse cristalline impure. Celle-ci introduite, même en très petites quantités dans l'oeil de lapin, y produisit de la mydriase.

Comme *antidotes* et antagonistes on a recommandé d'une part

la *morphine*, d'autre part la *pilocarpine* et *l'ésérine*, qui sont tous des *myotiques*. Dans la plupart des cas cependant on peut se passer d'antidote et là où celui-ci serait indiqué je donnerais carrément la préférence à la physostigmine et à la pilocarpine — avec leurs propriétés antagonistiques véritables, plutôt qu'à la morphine. Je sais qu'en parlant ainsi je me mets en opposition avec l'opinion défendue chaudement par BINZ et expérimentalement prouvée d'abord par HEUBACH. BINZ place dans l'action irritante exercée par l'atropine sur la respiration (la morphine, comme on sait, déprime la respiration) le facteur principal capable d'expliquer les guérisons nombreuses de cas d'intoxication atropinique où l'on avait administré la morphine comme antidote (RUDOLPHI, STICKER, WAGGONER) et conséquemment le facteur principal de l'antagonisme entre les deux substances. Mais la plupart des empoisonnements atropiniques guérissent spontanément, ce qui fait que le „post hoc ergo propter hoc" ne peut entrer en ligne de compte pour expliquer ces résultats cliniques. Aussi divers auteurs se sont ils élevés contre la manière de voir de BINZ (FILEHNE, O'BRIEN, UNVERRICHT) et provisoirement nous devons, à mon avis, maintenir dans toute son intégrité l'avis de LENHARZ, qui se base sur des expériences faites sur le chien, d'après lequel l'association de l'atropine et de la morphine serait encore plus dangereuse que l'administration de chacun de ces poisons isolés. Cet avis porte: on n'a pas prouvé que la morphine dans un empoisonnement mortel par l'atropine ait jamais sauvé une vie. N'oublions pas d'autre part que la morphine et l'atropine influencent dans la même direction, c.-à-d. d'une façon dépressive, la sécrétion urinaire. J'admets cependant volontiers que pour combattre l'exaltation psychique produite par l'atropine la morphine peut dans un cas donné rendre des services (SAMELSOHN). Toutefois aussi longtemps qu'on n'aura pas fixé la dose exacte à laquelle la morphine dans un cas d'intoxication atropinique exerce une action manifestement sédative, aussi longtemps qu'on n'aura pas reconnu un véritable antagonisme entre l'atropine dont l'action est avant tout périphérique et la morphine dont l'action est avant tout centrale, je continurai à recommander, quand il s'agira de combattre un empoisonnement atropinique, comme antagonistes la pilocarpine et la physostigmine en même temps qu'un traitement favorisant la diurèse et l'élimination de l'alcaloïde (MC GOWAN, FRASER, KAHLER et SOYKA).

Il ne me convient pas de m'étendre ici plus longuement sur *l'accoutumance de l'atropine*, à propos de laquelle ROSSBACH et VON ANREP et SABBATINI ont institué une série de recherches (I, p. 159). Elle ne présente que peu d'intérêt pour l'homme par le fait que ni la belladone ni l'atropine n'appartiennent aux médicaments qu'on

emploie de jour en jour et parce que les deux effets les plus importants qu'on utilise en thérapeutique, la mydriase et la diminution des sécrétions, persistent malgré toute accoutumance. Mais il me faut néanmoins exposer en quelques mots que SCOFONE, qui attribue l'immunité naturelle des herbivores vis-à-vis de l'atropine à la forte alcalescence de leur sang et non, comme MAUREL, à une moindre sensibilité de leurs leucocytes, essaya par des injections répétées d'acide citrique de diminuer cette alcalescence sanguine et qu'il est parvenu de ce chef? à diminuer manifestement le pouvoir de résistance des animaux (lapins) vis-à-vis de l'atropine.

Usage thérapeutique. Dans la thérapeutique empirique de nos prédécesseurs la belladone figurait surtout et en premier lieu 1⁰. *comme remède antidouloureux et calmant*, comme antispasmodique, sédatif. On la donna jadis à l'extérieur et à l'intérieur dans toute *espèce de coliques* (colique néphrétique, colique intestinale, colique menstruelle), dans les douleurs violentes (gastrodynie), même dans *l'asthme* en combinaison avec le nitrate d'argent (GOLOUBOW) etc. Sous ce rapport il a perdu petit à petit de son importance, malgré que de nos jours encore on le recommande avec conviction comme antidouloureux dans *l'ulcère de l'estomac* (WORNOWITCH), dans les *affections cutanées douloureuses* (DUNBAR), dans la *diphtérie* (ELSÄSSER) et qu'il y a lieu de se demander si nous tenons suffisamment compte des propriétés de l'atropine comme anesthésique local. Cette action, il est vrai, n'est bien pas si intense, mais elle n'est pas non plus insignifiante. Puis, en se basant surtout sur l'action physiologique du principe actif principal, l'atropine, on a recouru à une série d'autres applications thérapeutiques, à savoir: 2⁰. l'emploi de l'atropine comme *mydriatique en ophtalmiatrie* et pour faciliter l'examen ophtalmoscopique; 3⁰. l'emploi de la belladone ou de l'atropine comme dans les sueurs profuses (phtisie), dans *l'hypersécrétion chlorhydrique* (FERRANINI, FORALINI, RIEGEL), dans *les sécrétions profuses de suc intestinal* (diarrhée séreuse des nourrissons: BERTON), dans les *catarrhes des muqueuses de l'appareil respiratoire* (COUTTS), dans la bronchopneumonie; dans les blennorrhagies intenses, qui s'accompagnent d'irritation vésicale et de ténesme douloureux, où donc on a en vue d'obtenir non seulement une action anticatarrhale, mais même un effet antidouloureux et antispasmodique (BOONE); 4⁰. l'emploi de la belladone et de l'atropine pour régulariser *les mouvements péristaltiques* du canal intestinal, surtout pour conjurer la *constipation* qui s'accompagne de coliques et de douleurs (colique saturnine: HARNACK, défécation douloureuse en cas de troubles de l'appareil génito-urinaire de la femme: MURRAY, pérityphlite: MURRAY). Dans ces cas c'est aussi l'effet antidouloureux et anti-

spasmodique qui a la part du lion, car dans l'atonie de la musculature intestinale on ne peut escompter aucun effet thérapeutique de ces remèdes (TRAVERSA); 5⁰. l'emploi de la belladone et de l'atropine comme *sédatif et hypnotique*, dans *les affections et troubles du cerveau* en cas de psychoses (OTTERMAYER), de delirium tremens, d'épilepsie (sur la foi des recherches expérimentales d'ALBERTONI, mais avec très peu de résultat pratique: FÉRÉ). Je rangerai dans la même indication l'emploi dans le mal de mer (RESATEL), l'enurèse nocturne (MACALISTER) et en partie également l'emploi dans le diabète sucré (VILLEMIN) en association avec l'opium; 6⁰. l'emploi dans les *différentes intoxications aiguës*, dans lesquelles la belladone et l'atropine agiraient comme antagonistes ou comme antidotes, comme entre autres dans l'empoisonnement *par l'opium et la morphine*, dans l'empoisonnement par les *champignons toxiques* (BRUNTON), par la *muscarine* (VALENTIN, JORDAN), par la *pilocarpine* et la *physostigmine* (KAHLER et SOYKA, FRASER, KÖHLER, HARNACK, WITKOWSKI), par l'acide prussique (PREYER, BOEHM et KNY), par *l'aconitine* (BOEHM), par *l'hydrate de chloral* (HUSEMANN) etc. On a recommandé aussi (KOCKS) l'atropine dans le morphinisme chronique pour faciliter la démorphinisation, mais à tort (ERLENMEYER). Enfin dans ces derniers temps on a ajouté encore, en se basant plus sur des bases empiriques que rationnelles, 7⁰. l'emploi de la belladone et de l'atropine comme *hémostatique* et *styptique*, surtout dans l'hémoptisie. STÜZOVER, BLUMENAU, DIMITRIEFF, SOBLE, HAUSMAN ont rapporté à ce sujet des observations favorables.

Sur cette longue liste d'indications thérapeutiques c'était jusque tout récemment l'usage externe de l'atropine en oculistique et dans l'examen ophtalmoscopique général qui occupait le tout premier rang. Mais ce n'est plus le cas aujourd'hui. L'ophtalmiatrie possède à cette heure des mydriatiques qui dilatent la pupille sans paralyser l'accommodation et dont l'usage se montre pratique et anodin; elle dispose aussi de mydriatiques appartenant au groupe des tropéines, qui partagent la propriété principale de l'atropine, mais dont l'action est plus rapide à s'installer, à disparaître, et qui méritent de loin la préférence sur l'atropine pour répondre aux indications pratiques de l'examen ophtalmoscopique. Toutefois l'oculiste ne se passera pas volontiers de l'atropine là où il s'agit d'indications thérapeutiques visant la paralysie de l'accommodation, alors que pour l'examen ophtalmoscopique, pour toutes les expertises, etc., l'homatropine et aussi l'éphédrine ont déjà pris la place de l'atropine.

Si, malgré les autres indications multiples de la belladone et de l'atropine, on posait la question si l'arsenal thérapeutique pourrait s'en passer (LÉPINE), je ne voudrais personnellement plaider

le maintien que de *l'extrait de belladone* comme *antispasmodique et antidouloureux.* Je suis partisan de l'extrait de belladone parce qu'il ne renferme pas seulement de l'atropine, mais aussi de l'hyoscyamine et de l'atropamine, et je parle de son indication comme antispasmodique parce que, malgré qu'on puisse par l'opium répondre à la même indication, l'effet antispasmodique de l'extrait de belladone est plus énergique, tandis que l'effet antidouloureux, narcotique est moins intensif.

Modes d'administration et doses. Nos préparations officinales sont: *l'extrait de belladone* et *le sulfate d'atropine.* Quand on consulte la Pharmacopée on y trouve également *l'herbe récente de Belladone* (l'herbe fraîche, qui seule sert pour des usages thérapeutiques) et les *feuilles de belladone* qu'on peut aisément réduire en poudre et employer comme telle à l'intérieur. L'usage interne toutefois des *feuilles de belladone* est, pour autant que je sache, généralement abondonné et remplacé par l'usage de l'extrait (que notre Pharmacopée renseigne comme au moins dix fois aussi fort que les feuilles). Avec sa prudence habituelle notre Pharmacopée a fixé toutefois encore des doses maximales pour les feuilles (200 mgr. par prise et 600 mgr. par jour). En application externe les feuilles sont encore parfaitement utilisables, surtout sous la forme d'infusion ($^1/_2$ à 5 gr. pour 150 à 200 gr. d'eau). Mais la vraie préparation de belladone pour usage interne est et reste l'extrait, qu'on administre facilement en potion et en pilules, et dont la Pharmacopée ne fixe pas la teneur en atropine. La dose médicinale est de 5 à 10 mgr. par prise, 20 à 40 mgr. par jour; la dose maximale d'après notre Pharmacopée, est de 20 mgr. par prise et de 80 mgr. par jour. La Pharmacopée ne mentionne par d'autres préparations de belladone. On trouve toutefois indiqués encore comme propres à l'usage externe dans plus d'une Pharmacopée étrangère un emplâtre de belladone, un onguent de belladone (1 partie d'extrait pour 9 p. de véhicule) et un liniment de belladone.

Notre Pharmacopée renseigne l'atropine comme *sulfate d'atropine.* On donne rarement ce produit à l'intérieur (on l'a récemment cependant encore recommandé dans l'étranglement intestinal: Batsch) et dans ce cas la dose maximale d'après la Pharmacopée est de 1 mgr. par prise et 3 mgr. par jour. La dose médicinale est de $^1/_4$—$^1/_2$ mgr. prise, $^3/_4$—$1^1/_2$ mgr. par jour. L'usage externe est la règle, soit sous forme de *collyre* (en solution au titre de $^1/_2$ à $1^0/_0$), soit en *injection sous-cutanée* (en solution de 5—10 mgr. sur 10 gr. d'eau). De ces solutions on injecte généralement $^1/_2$ à 1 c.c. = $^1/_2$—$^1/_4$ mgr. Dans ces deux modes d'administration on doit toujours songer à la possibilité d'un empoisonnement. On interrogera sur le point de savoir s'il n'existe pas de sécheresse à

la gorge etc., on examinera la fréquence du pouls et l'on veillera surtout sur les symptômes cérébraux.

II. Feuilles de Stramoine. La plante qui se rapproche le plus de la belladone est la Stramoine (Datura Stramonium), qui ne renferme à son tour comme principes actifs que des tropéines, qu'on intitulait jadis du nom de daturine; soit l'atropine et l'hyoscyamine. Mais en pratique elle reçoit des applications tout autres que la belladone. Ce fut du moins le cas dans la dernière moitié du siècle passé, car on n'employa plus guère les feuilles de Stramoine ni comme analgésique, ni comme antispasmodique ni comme mydriatique. Leur action physiologique rappelle entièrement celle de la belladone et de l'atropine, avec cette seule différence que l'action mydriatique est plus faible tandis que l'action sur le cerveau et sur la respiration est plus intense, comme le prouvent de nombreux empoisonnements par la pomme épineuse observés dans les derniers temps (Steiner, Dieulafoy, Streit). Dans tous les cas on mentionne la forte excitation psychique, qui peut affecter les caractères de la manie.

La stramoine est aux Indes Anglaises un *remède populaire contre l'asthme.* Depuis des temps immémoriaux on y prescrit à l'asthmatique de fumer des feuilles de stramoine comme tabac. C'est ainsi que la stramoine au début de ce siècle a été rangée dans l'arsenal thérapeutique et dans toutes les Pharmacopées, parce que les praticiens furent obligés de reconnaître la justesse de l'observation populaire. Et quelle est la vraie interprétation de cet empirisme populaire? On la trouve dans l'influence exercée par l'atropine sur la respiration, qu'elle rend plus large, c.-à-d. plus profonde en même temps qu'un peu plus fréquente. On la trouve dans le fait que les feuilles de stramoine renferment par elles-mêmes du nitrate de potasse et que les vapeurs provenant de la combustion du salpètre favorisent l'expectoration (III, p. 283). Vous la trouverez dans la sublimation des tropéines en cas de combustion lente des feuilles de stramoine.

Modes d'administration et doses. La dose de feuilles de stramoine qu'on permet de fumer dans un accès d'asthme sous forme de pipe ou de cigarette est de $1^1/_2$ gramme. Il est évident que les feuilles de belladone employées de la même façon ont une action semblable. Trousseau trouvait de grands avantages à l'addition de *feuilles de sauge* et maint asthme est en outre un asthme cardiaque, où les cardiotoniques peuvent rendre service. Notre Pharmacopée a donc inscrit un papier antiasthmatique, que cette fois l'on ne fume pas comme les feuilles de stramoine sous forme de pipe ou de cigarette, mais qu'on brûle sur une assiette, tandis que l'asthmatique en inhale les vapeurs. Le † papier antiasthmatique

se prépare au moyen de papier à filtrer, qu'on imbibe d'une infusion de parties égales de *feuilles de stramoine*, de *feuilles de belladone*, de *feuilles de sauge* et de *feuilles de digitale* (de chaque 1 partie pour une colature de 40 gr.), dans laquelle on dissout en outre 6 gr. de nitrate de potasse. On sèche ce papier à filtrer et après l'avoir humecté d'un mélange de teinture de benjoin 1 partie et d'alcool fort 4 parties, on le sèche à nouveau. Lors de la combustion donc de ce papier antiasthmatique non seulement des alcaloïdes et des glycosides passent dans les vapeurs par sublimation à côté des produits de décomposition du salpêtre (III, p. 283) mais les *résines de benjoin* et *l'acide benzoïque* se subliment à leur tour. On délivre le papier en morceaux de 10 à 15 centimètres, dont on en brûle 1 ou plusieurs.

Il est évident qu'en fumant de la stramoine d'une façon répétée ou continue on peut déterminer un empoisonnement et l'on affirme que le général GENT, l'importateur de la stramoine comme antiasthmatique en Europe, aurait succombé empoisonné par son remède de prédilection.

Mais il n'est plus guère de mode de fumer du papier antiasthmatique. L'injection sous-cutanée de morphine conduit plus rapidement et plus sûrement au but et elle doit être préférée en tout cas dans l'asthme cardiaque.

J'en arrive maintenant à l'étude des *tropéines artificielles*. C'est un titre de gloire de la chimie synthétique moderne d'avoir fourni à la thérapeutique ophtalmologique un alcaloïde artificiel, rival de l'atropine pour l'examen ophtalmoscopique. Cet alcaloïde est l'oxytoluyltropéine ou homatropine ($C_8 H_6 O_2—C_8 H_{15} NOC_{16} H_{21} NO_3$).

III. BROMHYDRATE D'HOMATROPINE. Cette tropéine a gagné ses éperons. Elle présente une action mydriatique très intense, tout en exerçant sur les sécrétions, la fréquence des battements cardiaques et la péristaltique intestinale, une influence beaucoup moins marquée que l'atropine. L'instillation dans l'oeil de quelques gouttes d'une solution de ce sel à $1—2^0/_0$ détermine en moins d'un quart d'heure une mydriase très manifeste, qui disparaît au bout de 6 heures et par conséquent n'empêche que durant peu de temps le malade à examiner de se livrer à ses occupations. Tout comme l'atropine, l'homatropine paralyse l'accommodation. L'instillation ne donne lieu à aucune réaction locale.

L'homatropine ne s'emploie pas à l'intérieur; aussi n'y a t'-il pas lieu de reprocher à la commission de la Pharmacopée de ne pas avoir inscrit cette tropéine artificielle douée d'une action peu énergique dans le tableau indiquant les doses maximales.

Quant aux nombreuses *autres tropéines artificielles*, que la chimie

synthétique a créées et qu'elle pourra créer encore, aucune ne mérite d'être mentionnée au point de vue thérapeutique. Bien que la plupart de ces substances provoquent simultanément la dilatation pupillaire et la paralysie du vague, ce parallélisme souffre cependant certaines exceptions. Ainsi certaines tropéines, telles que l'acétyltropine et la succimyltropine, sont dépourvues de toute action périphérique et exercent une action stimulante sur le coeur (Gottlieb), dont on n'a d'ailleurs pas jusqu'ici tiré profit au point de vue thérapeutique.

Nous arrivons maintenant à un groupe de simples, qui outre des tropéines renferment aussi des scopoléines. La *caractéristique des scopoléines naturelles est l'action calmante, sédative, qu'elles exercent sur le cerveau*, tandis que les tropéines naturelles sont douées d'une action excitante, qui a mérité à la belladone le nom de „cerise enragée". Les scopoléines naturelles se rencontrent dans la jusquiame, la duboisia myoporoïdes et la scopolia atropoïdes.

I. Feuilles de jusquiame. Outre *l'hyoscyamine*, l'atropine faible de Ladenburg, les feuilles de l'hyoscyamus niger (dont les propriétés toxiques et thérapeutiques étaient déjà connues de Pline et de Dioscoride) contiennent encore *l'hyoscine*, scopolamine de la formule $C_{17} H_{21} NO_4$, tropate de scopoline.

Les cas d'empoisonnement par la jusquiame sont assez nombreux (parmi ceux mentionnés par Murray, l'étourdissement et la légère intoxication provoqués chez Boerhaave par l'emplâtre de jusquiame — Boerhaavius quoque sub praeparatione emplastri temulentiam contraxit — méritent bien d'être signalés). Ils ont montré que l'action de la jusquiame sur la pupille, les sécrétions, la fréquence des battements cardiaques, la péristaltique stomacale et intestinale est identique à celle de la belladone, tandis que les propriétés sédatives, antimaniaques, soporifiques de la jusquiame, contrastent vivement avec l'effet excitant de la belladone.

Dans d'autres cas les propriétés sédatives de la jusquiame se sont montrées peu actives, et à l'époque où je faisais mes études on avait peu de confiance dans la jusquiame, d'autant moins que le mode d'action et l'activité de cette plante varient beaucoup suivant l'endroit où on la récolte. Ajourd'hui que nous savons que la teneur de la jusquiame en hyoscyamine et en hyoscine est très variable, ce fait ne doit plus nous étonner. En effet *l'hyoscine*, dont *l'identité avec la scopolamine* a été longtemps contestée mais est actuellement admise par tout le monde, est incontestablement douée de propriétés *hypnotiques*, sédatives. Elle favorise l'apport du sang au cerveau, diminue l'excitabilité de l'écorce cérébrale et

provoque le sommeil. Cette propriété, et celle-là seule, la différencie nettement de l'atropine. On a cru observer, il est vrai, que l'hyoscine ne produisait pas l'accélération du pouls, ou même ralentissait celui-ci (GNAUCK, WOOD, SOHRT; dans le cas d'intoxication par l'hyoscine relaté par ADLER, existait par contre une accélération bien marquée des pulsations artérielles), on a même signalé d'autres différences entre les propriétés de ces deux alcaloïdes; mais il ne faut pas perdre de vue que l'hyoscine, retirée de la jusquiame, ne s'obtient à *l'état de pureté* qu'au prix d'extrêmes difficultés. Pour étudier les effets physiologiques de l'hyoscine pure, il faut donc s'adresser à la scopolamine, laquelle s'obtient beaucoup plus aisément à l'état pur. Dans ces conditions, ainsi que l'ont montré DE STELLA et NOËRA, on observe des effets en tous points identiques à ceux que produit l'atropine, abstraction faite de l'influence exercée sur le cerveau. Il est assez probable que, outre l'hyoscyamine et l'hyoscine, la jusquiame contient encore d'autres principes actifs. L'action toxique de l'hyoscine, comparée à celle de la scopolamine, est en effet trop énergique, pour qu'on ne songe pas au mélange de substances autres que l'hyoscyamine.

Applications thérapeutiques. Les indications de la jusquiame étaient, pour les anciens thérapeutes, les mêmes que celles de la belladone. On attribuait aux *feuilles de jusquiame* des vertus antispasmodiques, mais surtout anodynes et sédatives; on voyait en elles un *médicament calmant*, *antihystérique* (SCHELTEMA, THOMAS EGELING). Mais peu à peu la jusquiame tomba dans l'oubli, jusqu'à ce que les effets obtenus avec l'hyoscine eurent de nouveau fixé l'attention sur la valeur de ce simple et de ses principes actifs comme hypnotique dans les cas d'excitation psychique. Depuis 1884—85 l'hyoscine fut notamment recommandée comme l'hypnotique et moyen contentif par excellence, dans le traitement des affections mentales. Une phalange de thérapeutes (WOOD, KNIJ, SCHOT, MALFILATI et LEMOINE, SERGER, RAMADIER ET SÉRIEUX, WILLERUP, DE RENZI, ERB, HAYNES, GRAY, HAVER DROEZE, DORNBLÜTH) vantèrent avec une parfaite unanimité les remarquables vertus hypnotiques de l'hyoscine dans les affections psychiques et trouvèrent rapidement de nombreux imitateurs. Mais bientôt une réaction se produisit, après que divers cas d'empoisonnement grave sinon mortel (HERBERT, SCHAEFER, RUDOLPH, KORN, FRIEDLÄNDER, ADLER) eurent calmé l'enthousiasme du début, d'autant plus que parfois l'effet hypnotique de l'hyoscine ne se produisait pas. Il va de soi que dans l'un cas comme dans l'autre, on pouvait incriminer l'impureté de la préparation). Aujourd'hui qu'il est démontré que la scopolamine et l'hyoscine sont identiques, que nous savons

combien il est difficile de préparer l'hyoscine à l'état de pureté au moyen de la jusquiame, il est indiqué de ne plus se servir, pour remplir les indications thérapeutiques signalées plus haut, que de l'hyoscine ou scopolamine retirée de la scopolia atropoïdes. Il n'y a aucun motif pour utiliser plus spécialement l'action thérapeutique de l'hyoscyamine; par contre *l'extrait de jusquiame*, qui contient tous les principes actifs de la plante, se prête bien aux applications thérapeutiques.

Mode d'administration et dosage. On ne fait plus guère mention de l'usage externe sous forme de cataplasmes, etc. La meilleure préparation, tant pour l'usage interne que pour l'usage externe, est L'EXTRAIT DE JUSQUIAME (qui, au point de vue de la teneur en alcaloïdes, ne doit satisfaire à aucune condition déterminée). Mais comme cet extrait ne s'emploie plus en applications externes ni comme anesthésique local, ni comme mydriatique, ni sous forme d'inhalations, il me reste uniquement à vous parler de *l'usage interne de l'extrait de jusquiame.* Les doses maximales indiquées par notre Pharmacopée sont: 50 milligr. par prise et 300 milligr. par jour. En débutant par 15—20 mgr. par prise et 75—100 milligr. par jour, on n'aura en général guère de mécomptes. C'est ainsi que les poudres pectorales rouges bien connues de notre formulaire, dont j'ai utilisé moi-même des centaines de fois, en cas de toux prolongée, les propriétés calmantes, sédatives et en outre expectorantes (sulfure d'antimoine 300 mgr., extr. de jusquiame 300 mgr., sucre de lait 6 gr., m. f. 15 poudres, 4 à 6 par jour), n'ont jamais, à ma connaissance, donné lieu à des symptômes d'intoxication par la jusquiame.

L'hyoscine se prescrit sous forme de *bromhydrate* ou *d'iodhydrate d'hyoscine;* on l'emploie de préférence, je dirai même presque exclusivement, sous forme d'injections sous-cutanées pour produire une action hypnotique calmante. On est loin d'être d'accord sur le dosage de cette substance. On a observé des symptômes d'intoxication très intenses (ERB) après l'injection de fractions de milligramme, tandis que dans d'autres cas une dose d'un milligramme n'était suivie d'aucun effet. La dose la plus habituelle était d'un tiers de milligramme; si je m'exprime ainsi, c'est que je recommande à ceux qui veulent utiliser les propriétés de l'hyoscine, de se servir de la *scopolamine* que l'on peut aisément obtenir à l'état de pureté, et dont l'effet est le même, tout en présentant moins de danger.

II. *Duboisia myoporoïdes.* Cet arbrisseau de l'Australie, de la famille des solanées, n'est pas officinal chez nous. Je ne m'y arrêterai pas longtemps. Les feuilles de duboisia myop. furent introduites dans la pratique et préconisées par BANCROFT, à une

époque où l'homatropine était peu connue et où la scopolamine ne l'était pas du tout. Quelque temps après, vers 1880, on reconnut que leur principe actif était la duboisine. Des recherches plus précises démontrèrent que ce corps est identique à l'hyoscine et que la duboisia contient, outre la duboisine = scopolamine, de l'hyoscyamine, de l'atropine faible de LADENBURG, et de la pseudo-hyoscyamine. Nous n'avons pas à nous occuper ici de l'action de la pseudo-hyoscyamine, laquelle est encore peu connue (BUONARROTI prétend que cette substance ralentit le pouls et abaisse la pression sanguine). Les deux indications principales de la duboisine, auxquelles elle répondait le mieux grâce à ses propriétés mydriatiques et calmantes, sont excellemment remplies par la *scopolamine*, qui s'obtient beaucoup plus facilement à l'état de pureté. Uniquement pour être complet, je mentionnerai que OSTERMANN, LEWALD, PREININGER, MAZZOCCHI et ANTONINI, BELMONDO, MENDEL, ALBERTONI, CINDALI et GIANELLI, SCHMIELEVSKY, MARANDON DE MONTYEL, VAN HENXEY, ont recommandé la duboisine non seulement comme sédatif et hypnotique dans les psychoses, mais aussi dans l'épilepsie, l'hystéro-épilepsie, etc. L'emploi thérapeutique de la duboisine a certes donné moins souvent lieu à des phénomènes d'intoxication (CHADWICK, MARANDON DE MONTYEL) que l'hyoscine.

III. *Scopolia atropoïdes.* C'est grâce aux recherches des médecins japonais (TAKAHASHI et d'autres) et de J. T. EIJKMAN que la scopolia occupe en thérapeutique la place à laquelle elle a droit. Ils trouvèrent dans les feuilles de la belladone japonaise (Scopolia japonica), dont la variété Scopolia atropoïdes était connue depuis longtemps en Europe comme une plante vénéneuse (ses propriétés lui assignent une place entre la belladone et la jusquiame), ils trouvèrent, dis-je, la *scopolamine*, alcaloïde se présentant sous forme de beaux cristaux et se décomposant facilement en acide tropique et scopoléine. Tant au point de vue chimique que physiologique, la scopolamine retirée de la Scopolia atropoïdes fut bientôt reconnue identique à l'hyoscine (SCHMIDT). ERNST, KRAMENSKI, DE STELLA concluent de leurs expériences nombreuses et précises, qu'indépendamment de son action périphérique identique à celle de l'atropine et de l'hyoscyamine, elle calme d'une façon bien manifeste l'excitation de l'écorce cérébrale. La constatation de ces propriétés devait engager les médecins à faire des essais thérapeutiques avec la scopolamine. Ce fut RAELMAN qui fit le premier pas dans cette voie. Il employa la scopolamine comme un succédané de l'atropine dans la pratique ophtalmologique et trouva que son action est cinq fois plus énergique que celle du mydriatique le plus usité (atropine) et qu'en outre son

action se dissipe avec une rapidité relative, de sorte qu'il considérait la scopolamine comme un mydriatique convenant admirablement pour la pratique. Ces résultats furent confirmés par Bock, Guttmann, Potséenko, Grossmann. L'action sédative, hypnotique de la scopolamine a été vantée par Windscheid, Olderogge, Jurmen, Tomacini dans les cas d'excitation psychique, dans les accès de manie, etc. Toutefois il est à peine nécessaire de vous dire que la scopolamine ne renie pas ses propriétés toxiques. Forster, Fuckel, Valude, Bourgon ont publié des cas d'intoxication où l'on observa des vertiges et des manifestations délirantes intenses. Les recherches de Noëra, de De Stella et d'autres nous obligent cependant de reconnaître que la scopolamine est relativement peu toxique. Elle est moins toxique que l'atropine ou l'hyoscine, ne donne jamais lieu à des convulsions, et les troubles secondaires désagréables (ou les symptômes d'intoxication) se dissipent très rapidement, parce qu'elle s'élimine par la voie rénale d'une manière rapide et complète.

Applications thérapeutiques; modes d'administration et dosage. De Stella propose de remplacer l'atropine et l'hyoscine par la scopolamine dans la pratique thérapeutique. Je concède volontiers que, pour ce qui concerne l'hyoscine, sa proposition est tout à fait justifiée. Mais en est-il de même pour l'atropine? Cela me paraît fort douteux, et c'est aux oculistes à trancher cette question.

Des trois sels préparés au moyen de la scopolamine: le *chlorhydrate*, le *bromhydrate* et *l'iodhydrate*, les deux premiers méritent la préférence. L'iodhydrate est deux fois plus toxique que les deux autres. Comme mydriatique, on instillera dans l'oeil quelques gouttes (6—7), d'une solution de 1 à $2^0/_{00}$. Comme hypnotique, on aura recours aux injections hypodermiques (à la dose de $^2/_{10}$ de milligramme, et Windscheid recommande de ne jamais débuter par une dose supérieure à $^1/_{10}$ de milligr.) ou l'administration interne ($^1/_4$ à 1 milligramme). En règle générale, une dose moindre suffira pour provoquer la mydriase chez l'adulte.

Quant aux *scopoléines artificielles*, dont Schiller étudia l'acétyl-benzoyl-scopoléine et la cinnamyl-scopoléine, elles ne semblent pas, quant à présent, devoir s'introduire dans la pratique. Elles ont perdu en grande partie les caractères physiologiques des tropéines et des scopoléines naturelles. La pupille, les glandes salivaires, les terminaisons du vague dans le coeur ne subissent aucune modification sous l'influence de ces produits artificiels, qui probablement excitent le coeur et, chez la grenouille, développent une action narcotique.

Un alcaloïde obtenu artificiellement, présentant certains liens de parenté avec les tropéines et les scopoléines: l'oxytoluyl-méthyl-

vényl-diacétone-alcamine, a été recommandé comme mydriatique par Vossius sous le nom *d'euphthalmine.* Vinci a insisté tout spécialement sur la présence de l'oxytoluyle ou amygdaline dans ce produit artificiel, parce qu'il attribue l'action mydriatique à ce complexus atomique. Il vante, la solution de *chlorhydrate d'euphthalmine* à 2—5%, comme un agent mydriatique énergique, dont l'action sur la pupille et sur l'accommodation se dissipe rapidement. En outre, cette substance serait sans effet sur la pression intra-oculaire, n'exercerait aucune action irritative sur la cornée ou la conjonctive et ne donnerait pas lieu à des symptômes généraux d'intoxication. Vossius, Treutler et Hieshelwood confirment cette opinion élogieuse.

Comme appendice a l'étude des tropéines, scopoléines et alcamines naturelles et artificielles, provoquant la mydriase, je mentionnerai ici *l'éphédrine*, retirée de l'ephedra vulgaris (famille des gnétacées). Au point de vue chimique, cette substance n'a aucun rapport avec les alcaloïdes étudiés jusqu'ici, ainsi que le montre clairement sa formule $C_{10}H_{15}NO$. C'est un poison convulsivant, qui augmente la pression sanguine, diminue la fréquence des battements cardiaques et le tonus vasculaire, et provoque la mydriase par l'excitation du sympathique ou de ses terminaisons nerveuses dans la pupille (Takahashi et Miura, Grahe).

Dans ce cas le mécanisme de la dilatation pupillaire est donc tout à fait différent de celui que provoque la mydriase sous l'influence des tropéines, scopoléines, etc., et l'absence de paralysie de l'accommodation après l'emploi de l'éphédrine constitue une distinction capitale. En Russie, le peuple lui attribue certaines vertus antirhumatismales, que Biekhtine a recommandé aux médecins de mettre à profit. Mais la commission nommée par la faculté de Kazan et composée de Dogiel, Zassietzky et Levacheff, considère l'action antirhumatismale de l'éphédrine comme bien inférieure à celle du salicylate de soude et déconseille l'emploi de cette substance dans le rhumatisme.

Emploi thérapeutique et dosage. Pour provoquer la mydriase, faciliter l'examen ophtalmoscopique, etc., on instille dans l'oeil quelques gouttes d'une solution de chlorhydrate d'éphédrine à 10%. Lorsqu'on désire obtenir une dilatation pupillaire très rapide disparaissant au bout de quelques heures, on se sert de la combinaison suivante: chlorhydrate d'éphédrine 1 gr., bromhydrate d'homatropine 10 mgr., eau 10 gr. (Geppert, Groenouw).

SEPTANTE—NEUVIÈME CONFÉRENCE.

Névrotiques périphériques dépresseurs. Cocaïne.

Méthodes d'anesthésie locale. Anesthésie par application du froid en enlevant de la chaleur. Emploi des vapeurs d'éther sulfurique, d'éther de König, de chlorure d'éthyle, de chlorure de méthyle. Anesthésie par la chaleur. Anesthésie par les applications électriques et la cataphorèse. Anesthésie par l'emploi des irritants mécaniques: massage, ligature, anesthésie par infiltration. Anesthésiques douloureux. Insuffisance des méthodes permettant de déterminer quels anesthésiques chimiques à action locale conviennent le mieux pour la pratique.

F. a. α. 4. Action physiologique et applications thérapeutiques. Constitution chimique. *Action physiologique*: action locale sur les muqueuses, action mydriatique. Action défavorable de la cocaïne sur le protoplasme, en rapport avec l'effet anesthésique local. Phénomènes caractérisant l'action générale ou résorptive de la cocaïne. Action sur le cerveau, sur la respiration, sur la température, sur le calibre des vaisseaux et la pression sanguine, sur le coeur. La cocaïne ne doit pas être considérée comme le curare des terminaisons périphériques des nerfs sensibles. Cocaïnisme chronique. Intoxication aiguë par la cocaïne; ses manifestations; sa production plus rapide et plus fréquente après l'emploi de la cocaïne à la tête qu'au tronc et aux membres. Antidotes: alcool, nitrite d'amyle, morphine.

Messieurs. Je vais vous parler aujourd'hui du *groupe de la cocaïne* et des *anesthésiques locaux*. Il est à peine besoin de vous signaler la grande importance de l'anesthésie locale et des anesthésiques locaux. Combattre la douleur à l'endroit même où elle est ressentie, soit qu'elle prenne naissance à l'intérieur du corps par une irritation siégeant sur le trajet des nerfs périphériques et projetée au dehors, soit qu'elle soit produite directement au niveau des terminaisons des nerfs sensibles par la section de la peau ou par quelque autre intervention chirurgicale: c'est là une indication thérapeutique de première importance aussi bien dans la médecine interne palliative que dans les cas d'intervention chirurgicale. Ce but peut être atteint par diverses voies. On pourra produire l'anodynie locale — il est profondément regrettable que ce mot grec si bien approprié ait été supplanté par le terme moderne: anesthésie, lequel signifie insensibilité dans son acception la plus large, c.-à-d. absence de toutes sensations tactiles, douloureuses, et

par extension: obtusion intellectuelle, imbécillité, tandis que le terme analgésie, pour désigner l'absence de douleur, ne peut acquérir droit de cité en dépit de tous les efforts — on pourra produire l'anodynie locale — pardonnez-moi cette longue parenthèse — au moyen de n'importe quel irritant, à condition que son action soit suffisamment énergique et prolongée pour épuiser momentanément la fibre nerveuse, c.-à-d. empêcher sa conductibilité, sur une étendue plus ou moins grande, par l'action des produits résultant de la fatigue ou d'une autre manière. Parmi les irritants de ce genre, il faut citer en *première ligne les irritants thermiques*. Le *froid* surtout, qui ne provoque qu'une sensation douloureuse fort passagère, possède à un haut degré la propriété de rendre insensible à l'action des irritants l'endroit où on l'applique. C'est qu'il met les tissus, notamment les *terminaisons nerveuses* et une partie des *troncs nerveux*, dans des conditions telles que *leurs échanges organiques, leur excitabilité et leur conductibilité sont réduits à un minimum.* Lorsque l'application du froid est longtemps prolongée, elle peut provoquer la nécrose, la mort du tissu. Mais si elle n'est maintenue que pendant le temps nécessaire pour provoquer l'insensibilité, l'effet se borne à produire une sorte de sommeil hivernal dans les parties soumises à l'action du froid; dès qu'on cesse l'application, les échanges organiques normaux se rétablissent peu à peu, de même que la grenouille congelée en un bloc immobile dégèle à la température ordinaire de l'appartement et récupère progressivement toutes ses fonctions.

L'application du froid et la *soustraction de chaleur* sont équivalentes. Alors qu'en *médecine interne la glace et l'eau froide sont fréquemment employées* (récemment EWART vient encore de recommander dans les cas douloureux de rhumatisme et d'arthrite, etc. le massage des articulations douloureuses au moyen de glace), la *chirurgie*, qui pour combattre l'irritation mécanique produite par le bistouri, la pincette, etc. doit pouvoir produire une insensibilité *très prononcée mais de courte durée*, a recours de préférence à une *soustraction rapide de chaleur* et à une congélation passagère. C'est principalement depuis que l'on a appris à diriger sur la région cutanée à insensibiliser des liquides volatils s'évaporant très rapidement, liquides que l'on employait déjà de temps en temps avant RICHARDSON, mais que sur ses indications on emploie sous forme d'un jet de *particules très tenues obtenues par pulvérisation*, en d'autres termes, c'est depuis que l'on emploie le „spray" que les appareils dans le genre du pulvérisateur (l'atonizer, comme disent les Anglais) permettent de produire facilement, que l'anesthésie par le froid s'est généralisée dans la pratique chirurgicale. *L'éther sulfurique* préconisé dans ce but par RICHARDSON convient

très bien pour l'anesthésie locale, moins bien cependant que les substances encore plus volatiles recommandées ultérieurement, dont le point d'ébullition est encore moins élevé et dont la rapidité d'évaporation est encore plus grande. Ces liquides, contenus dans un tube métallique (en étain) muni d'une ouverture très étroite, s'échappent sous forme d'un jet d'évaporation très fin aussitôt qu'on comprime le tube débouché. Au bout de une à deux minutes le froid produit au niveau de la région cutanée ou muqueuse, soumise à l'action de ce jet, est tellement intense que sur le tissu congelé devenu complètement blanc on peut exécuter, sans la moindre douleur, des opérations chirurgicales de courte durée. Les liquides auxquels nous faisons allusion sont: l'éther de KOENIG, composé de 1 p. d'un mélange à parties égales d'alcool et d'éther anhydre, et de 4 p. de *rhigolène*, variété de naphte extraite du pétrole, qui bout à 21° C. (KÖLLIKER, LIEBREICH); le *chlorure d'éthyle ou kélène* (*monochloréthane*) $C_2 H_5 Cl$, recommandé par EHRMANN et VON HACKE, et qui associé à la cocaïne (2—4°/₀) serait suivant LEGRAND „l'anesthésique de choix pour les surfaces cutanées" (BOLOGNESI et TOUCHARD pensent que la cocaïne peut être remplacée par l'eucaïne aux mêmes doses); enfin, le chlorure de méthyle liquide ou *méthane monochloré* CH_3Cl, préconisé par DEBOVE, HALBERS, HERTMANNI, BAILLY. Ces liquides non seulement provoquent une soustraction rapide de chaleur ou une simple congélation, mais produisent en outre, presque à coup sûr, une analgésie chimique locale. En effet l'éther, le rhigolène, le chlorure d'éthyle, le chlorure de méthyle possèdent également une action anesthésique générale; leur inhalation, tout comme celle du chloroforme, rend possible, en supprimant la douleur, des interventions chirurgicales importantes et de longue durée. Cette action générale dépend, ainsi que R. DUBOIS l'a prétendu et que H. MEYER l'a démontré depuis, d'un processus physico-chimique très simple, notamment de l'affinité chimique de ces substances pour la lécithine, la cholé-stérine, les graisses, etc., qui entrent dans la constitution intime des éléments nerveux. La lécithine, le protagone, la graisse se trouvent contenus dans le système nerveux en quantité plus grande que dans tout autre tissu. Le fonctionnement normal des cellules ganglionnaires, des neurones, des fibres nerveuses, est lié à la présence d'une quantité déterminée de ces graisses, etc. Dès que le système nerveux arrive en contact avec des agents chimiques qui, par suite de leur affinité pour la graisse et les substances graisseuses, détruisent dans les cellules la proportion normale existant entre la graisse d'une part et l'eau, les sels, l'albumine d'autre part (tous ces agents sont solubles dans l'éther et dans l'huile et pénètrent avec une rapidité extraordinaire à l'intérieur

de la cellule), immédiatement ses fonctions doivent être troublées, parce que les échanges organiques normaux deviennent impossibles (OVERTON). L'intensité de l'action narcotique ou de l'anesthésie chimique des substances volatiles que je viens d'énumérer est simplement proportionnelle à ce que l'on appelle leur „coefficient de partage, c.-à-d. à la proportion suivant laquelle elles se partagent entre la graisse et l'eau (MEYER). Au point de vue de leur action locale, cette proportion doit également entrer en ligne de compte.

Contrairement à celle du froid, *l'application de la chaleur* (enveloppements chauds, cataplasmes chauds, sacs élastiques contenant de l'eau chaude — „Schlauche", — boues chaudes, fango) s'emploie presque exclusivement *comme anodin en cas de douleurs spontanées*. Pour *l'analgésie chirurgicale, la chaleur n'entre guère en considération*, cependant COSTA a essayé d'augmenter l'effet anesthésiant des solutions de cocaïne en les chauffant à 50—55° C. Toutefois les altérations profondes, affectant la forme de nécrose par coagulation, produites par les hautes températures, doivent faire renoncer à leur emploi pour supprimer la douleur, tout autant que la congestion des tissus provoquée par la chaleur, congestion qui donne lieu à une abondante perte de sang lorsqu'on incise la peau fortement chauffée.

L'irritant électrique, notamment le courant *galvanique*, est assez fréquemment employé avec plus ou moins de succès comme analgésique local. On l'a préconisé et on y a recours pour combattre la douleur tant dans les névralgies et les processus inflammatoires que dans les interventions chirurgicales; dans celles-ci il a, entre autres, été utilisé par RICHARDSON, avant qu'il eût inventé les pulvérisations d'éther. L'insensibilité produite par irritation électrique, que l'on combine parfois avec une irritation chimique dans le but de faire pénétrer rapidement dans la peau l'agent chimique employé, tel par ex. la cocaïne (*cataphorèse*, KARFUNKEL), est également précédée de sensations douloureuses.

Une *irritation mécanique* peut également être utilisée dans le but de provoquer une anesthésie locale; le massage, par exemple, rend des services dans les névralgies et les douleurs de toute espèce. Toutefois l'emploi du massage comme anodin local dans les interventions chirurgicales est contre-indiqué par suite de l'afflux sanguin que l'on provoque vers les tissus soumis à son action. Par contre la *ligature* d'une partie de membre constitue un moyen analgésique d'une utilité pratique réelle en chirurgie, ainsi que MOORE le signalait déjà en 1784 et comme le démontre l'application de la bande d'ESMARCH (1873). Dans la partie située au-dessous de la ligature, on détermine l'anémie des tissus en même temps que leur insensibilité pendant l'intervention opératoire; tout comme

après l'application du froid, il se produit un sommeil hivernal temporaire, par d'insuffisance ou défaut de sang oxygéné. Une autre forme de l'anesthésie mécanique est celle que SCHLEICH a recommandée et désignée sous le nom *d'anesthésie par infiltration;* elle consiste à faire dans la peau, au moyen de la seringue de Pravaz, une série d'injections (intradermiques) d'une petite quantité de liquide, à faible distance l'une de l'autre. On détermine ainsi la formation d'ampoules, et aux endroits où l'épiderme est soulevé la sensibilité est abolie ou tout au moins notablement diminuée (BIBERFELD). L'anesthésie par ligature et celle par infiltration peuvent être combinées avec l'anesthésie chimique. De même on peut avec avantage utiliser simultanément la méthode par infiltration et l'anesthésie thermique, en utilisant l'injection de liquides refroidis à 0° C (LETANG). L'irritation mécanique elle aussi est douloureuse: l'introduction de l'aiguille, de même que la ligature, principalement cette dernière qui détermine toute espèce de sensations désagréables (fourmillements, picotements, raideur).

Quelle que soit la méthode d'anésthésie employée, thermique, électrique ou mécanique, elle s'accompagne de sensations douloureuses, quand on l'applique à des tissus sains que l'on veut rendre insensibles à l'action des irritants mécaniques (bistouri, etc.). On pourrait donc ici aussi parler à juste titre d'une *anesthésie douloureuse.* Mais comme vous savez (II, p. 11), la dénomination *d'anesthésiques douloureux* a été réservée par LIEBREICH, BUSSENIUS et d'autres pour désigner spécialement une catégorie d'irritants chimiques qui, sans avoir des caractères communs au point de vue de leur constitution chimique, jouissent cependant tous de la propriété de provoquer au bout d'un temps plus ou moins long en injections sous-cutanées l'insensibilité à l'endroit d'injection. Ces anesthésiques douloureux, qui tous sont de *véritables irritants cutanés chimiques*, doivent être, si pas mis en opposition aux agents chimiques qui produisent une anesthésie immédiate, c.-à-d. non précédée d'une sensation douloureuse, du moins être rangés à côté d'eux. A part ce premier caractère différentiel — existence ou absence d'une douleur préalable — il existe, suivant LIEBREICH, entre les deux catégories d'anesthésiques chimiques une autre différence, notamment dans leur action sur les vaisseaux sanguins. L'application des anesthésiques douloureux serait suivie d'hyperémie et de dilatation vasculaire, tandis que les anesthésiques de la deuxième catégorie produiraient le rétrécissement des vaisseaux. A mon avis, *on ne saurait admettre une différence essentielle* entre ces deux variétés d'anesthésiques locaux chimiques. On ne comprend pas pourquoi les fibres nerveuses se conduiraient vis-à-vis des agents chimiques autrement que vis-à-vis des agents thermiques, électriques, méca-

niques. Ne savons nous pas d'ailleurs que A. WALLER, qui a institué des recherches relatives à *l'action des anesthésiques chimiques*, des sédatifs et des narcotiques *sur les troncs nerveux isolés*, a déduit de ses expériences exécutées avec une grande habileté technique et une remarquable précision, comme première conclusion que *tous les anesthésiques, à faible dose, augmentent momentanément l'excitabilité des nerfs isolés, tandis qu'à haute dose ils la diminuent ou même l'abolissent complètement.* Si des nerfs sensitifs ou leurs terminaisons répondent à l'application d'un agent chimique irritant quelconque par une anesthésie *immédiate*, sans stade douloureux préalable, c'est évidemment parce que la dose employée a été tellement forte que la période d'excitation et d'excitabilité exagérée a été à peine appréciable, ou bien c'est qu'en même temps d'autres circonstances sont intervenues, qui déjà par elles-mêmes ont déterminé une diminution de l'excitabilité et de l'excitation. Les résultats brillants obtenus par l'emploi du froid comme moyen anesthésique local ne tiennent en aucune façon à ce que le froid ralentit les échanges organiques et diminue ainsi l'excitabilité. Que le spasme vasculaire, l'apport moindre d'oxygène doit amener une diminution de l'excitabilité et un ralentissement de la nutrition dans les terminaisons nerveuses, c'est là un fait tout aussi évident que l'effet opposé produit par une irrigation sanguine surabondante. La dose nécessaire pour produire l'anesthésie sera donc beaucoup plus petite pour les anesthésiques à action locale angiotonique que pour les anesthésiques à action locale angioplégique. Avec les premiers, *la période d'irritation sera réduite à un minimum;* avec les seconds, elle doit nécessairement se produire et se manifestera sous forme d'une *sensation douloureuse bien nette.*

C'est pourquoi j'estime que le principe énoncé plus haut et exposé avec plus de détails dans la thérapeutique générale (I, p. 1179 et suiv), reste applicable aux anesthésiques à action locale. Ils appartiennent à ce groupe de substances possédant une énergie chimique qui, *mis en contact avec les nerfs ou les terminaisons nerveuses pendant très peu de temps ou à très faible dose*, ont une action irritante, tandis qu'à haute dose ou en application prolongée, elles diminuent ou abolissent l'excitabilité et la conductibilité nerveuses.

Dans cette question d'anesthésie locale, quel que soit d'ailleurs l'agent qui la produit, un autre point mérite très certainement d'être pris en considération, bien qu'il ne semble guère avoir été l'objet de recherches. On parle d'excitabilité, comme si on désignait sous ce terme un état concret bien déterminé. Celui qui veut bien réfléchir à la chose doit reconnaître avec EICHHOFF qu'en réalité on ne peut ainsi parler d'excitabilité sans préciser davantage, mais que la théorie comme la pratique doivent nous engager

à parler seulement d'excitabilité, c.-à-d. de rapidité et d'intensité d'action par rapport à *une forme déterminée d'irritants.* Ainsi, pour citer un exemple, il résulte des recherches de EICHHOFF que pour les fibres motrices il importe fort peu que l'irritant *électrique* soit appliqué plus près du centre que de la périphérie. Par contre l'effet de l'irritant *chimique* est beaucoup plus marqué quand on l'applique sur la partie périphérique que si on l'applique sur la partie centrale, et l'irritant *mécanique* à son tour a une action plus prononcée quand il ag't sur la partie centrale.

Les expériences instituées suivant la méthode de GRADENWITZ et FILEHNE en vue de déterminer l'excitabilité des terminaisons nerveuses sensitives dans la peau de la grenouille permettent aisément de se convaincre que l'excitabilité pour les irritants mécaniques (pincement) après application de cocaïne par ex., peut déjà être notablement diminuée à un moment où l'excitabilité pour les irritants chimiques et thermiques n'est guère atteinte. Dans *l'anesthésie locale pratiquée dans un but chirurgical*, *nous ne désirons produire qu'une seule forme d'anesthésie*, *notamment celle pour les irritants mécaniques* (et peut-être aussi pour les irritants thermiques: le froid du bistouri, etc.). *La diminution ou l'abolition de l'excitabilité pour les irritants chimiques et d'électriques* n'a pour ainsi dire aucune importance pour le chirurgien qui cherche à déterminer lequel parmi les anesthésiques locaux lui convient le mieux. Et cependant, dans les recherches physiologiques et pharmacologiques concernant cette question, on ne recourt que trop souvent aux irritants chimiques et électriques, dont le dosage est facile, pour apprécier l'excitabilité envisagée d'une manière générale, et notamment aussi l'excitabilité pour l'irritant mécanique qu'est une intervention opératoire. A ce point de vue l'expérience de GRADENWITZ m'a beaucoup frappé. Cet auteur s'est proposé de déterminer le pouvoir anesthésique spécifique d'un certain nombre de substances, au point de vue de l'anesthésie chirurgicale locale. Comme mesure de ce pouvoir chez la grenouille, à laquelle il enleve à dessein le cerveau et le coeur, il choisit l'excitabilité des nerfs sensitifs cutanés pour une solution d'acide sulfurique, à $0{,}6^0/_0$ et à $25^0/_0$. La détermination de l'excitabilité pour les irritants mécaniques ou pour les irritants autres que les irritants chimiques, est complètement négligée. C'est ainsi que cet expérimentateur arrive, entre autres, à la conclusion étonnante que l'application locale des sels de morphine et d'atropine, quel que soit leur degré de concentration, est incapable de diminuer la sensibilité. Même chez l'animal mis eu expérience, la grenouille, cette conclusion ne peut être admise que pour les irritants chimiques venant du monde extérieur, irritants excessivement rares même pour cet animal, mais elle ne

nous rapproche pas d'un seul pas du but poursuivi. Si l'on veut établir, dans des recherches expérimentales, une comparaison, *au point de vue de leur pouvoir anodin, entre les agents chimiques destinés à l'anesthésie chirurgicale locale*, l'excitabilité des fibres nerveuses soumis es à leur influence *pour les irritants mécaniques* doit seule entrer en ligne de compte. A ce point de vue on trouve des lacunes regrettables, même dans les intéressantes recherches de A. D. Waller sur les nerfs isolés et dans celles de Boruttau sur les modifications temporaires du courant électrotonique dans les nerfs sous l'influence des poisons volatils et non-volatils. Ainsi il se fait qu'ici encore *l'empirisme reste au lit du malade le guide* dont jusqu'à présent nous ne pouvons nous passer.

Je devrais dresser une bien longue liste, si je devais vous énumérer tous les médicaments *pouvant rendre quelque service comme anesthésiques chimiques locaux.* Quantité *d'irritants cutanés*, *d'huiles éthérées* et de *camphres* (rappelez-vous le menthol et la combinaison du menthol avec le chloral et le camphre, aâ 10 gr., recommandés en frictions comme anesthésiques), des *alcaloïdes à action irritante*, des *solutions salines concentrées*, des *glycosides du groupe des cardiotoniques*, etc. etc., devraient y trouver place, sans parler des substances volatiles telles que *l'alcool*, les *éthers*, les *esters*, leurs produits de substitution, les *alcaloïdes à action narcotique*, les *neurotiques sédatifs* (tels que les bromures alcalins). Ici comme partout ailleurs notre choix sera dicté par l'adage bien connu: „cito, tuto et jucunde".

Dans le groupe des *anesthésiques chimiques locaux*, nous rangeons de préférence les agents chimiques qui, sans donner lieu à aucun trouble de la conscience ou sans provoquer le sommeil, produisent *rapidement et constamment à l'endroit de leur application*, *une anesthésie complète pour les irritants mécaniques*, précédée le moins possible de phénomènes d'excitation désagréables ou douloureux. Pour qu'un anesthésique local puisse trouver son application dans la pratique chirurgicale, il faut en outre que le danger d'intoxication soit extrêmement minime. Le type des agents thérapeutiques qui constituent ce groupe est la *cocaïne*, extraite des *feuilles de coca* (Erythroxylon coca, Erythroxylée).

F. a. α. 4. Disons d'abord quelques mots des FEUILLES DE COCA. Avant la découverte des propriétés anesthésiques de la cocaïne, personne ne se serait douté que cette plante, dont les propriétés stimulantes sont si marquées, que les Péruviens et les Boliviens proclament un don divin, et dont nous devons la première description à ceux qui découvrirent l'Amérique, que cette plante, dis-je, contient un alcaloïde que l'avenir devait nous faire connaître comme *le meilleur des névrotiques périphériques déprimants en cas de douleurs ou d'in-*

terventions douloureuses. C'est qu'en effet les feuilles de coca ont été et sont encore considérées comme un remède stimulant, excitant. Mieux que le café et le thé, mieux que la kola et le bétel, mieux que l'arsenic, elles semblent pouvoir combattre la faim et la soif, permettre de supporter aisément les fatigues corporelles, procurer aux malheureux l'oubli de leurs maux, augmenter très notablement l'effet utile de l'organisme humain dans les contrées tropicales. Depuis MONARDES et ACOSTA jusqu'à BOERHAAVE et MARIANI, les médecins vantent à l'envi la coca, dont ils constatent l'effet tonique, analeptique si remarquable sur l'organisme tout entier. *Les feuilles de coca ne s'emploient* plus de nos jours qu'exceptionnellement *dans un but thérapeutique*; seul le *vin de coca* (MARIANI) compte de fervents admirateurs dans le domaine du chant, de l'art dramatique et de l'éloquence, ainsi qu'en témoignent de nombreux suppléments du „Figaro". A tort ou à raison, les propriétés anesthésiques locales de la cocaïne ont relégué à l'arrière-plan les vertus stimulantes et toniques des feuilles de coca et de ses principes constituants. C'est pourquoi au point de vue pharmacothérapeutique je ne puis plus, ainsi que j'avais coutume de le faire au début de mon professorat, ranger la coca et la cocaïne au nombre des excitants encéphaliques vrais. Ce n'est plus que dans l'alimentation du peuple que les feuilles de coca jouent encore le rôle d'un stimulant; comme médicament, elles ne sont plus guère employées.

Le principe actif des feuilles de coca est en toute première ligne la *cocaïne.* Les autres *cocaïnes naturelles*, variant avec l'endroit où croissent les feuilles de coca, sont la *cinnamylcocaïne*, la *truxilline*, *l'hygrine*, la *cocamine*, *l'isotropyl cocaïne* et la *tropa cocaïne* (les deux dernières se rencontrent surtout dans l'erythroxylon coca, qui croît dans l'île de Java). C'est à dessein que je parle de cocaïnes naturelles, et ce pour vous rappeler que la chimie organique synthétique a trouvé la moyen de préparer non seulement des quinines et des tropéines artificielles, mais encore des *cocaïnes artificielles.* Il faut par conséquent que la formule de structure de la cocaïne soit bien connue, et elle l'est effectivement. *La cocaïne appartient au groupe des tropéines ou tropanes.* C'est un ester de benzoyl-méthylecgonine, et l'ecgonine est un dérivé de l'heptane, c.-à-d. un composé dans lequel, comme pour la tropine, 7 atomes de carbone sont unis l'un à l'autre comme les anneaux d'une chaîne sans fin. Mieux encore que par la figure de la page 415, la structure moléculaire de la tropine, de l'ecgonine, de la cocaïne est représentée par les figures suivantes:

L'ecgonine est une tropine dans laquelle un H est remplacé par la groupement carboxylique:

```
        H                                      H
        |                                      |
H\C ——— C ——— C/H                  H\C ——— C ——— C/H
H/|     |     |\COOH               H/|     |     |\H
  |     |     |                      |     |     |
  |   N-CH3   C/H     Tropine =      |   N-CH3   C/H
  |     |     |\OH    C7 H15 NO =    |     |     |\OH
  |     |     |                      |     |     |
H\C ——— C ——— C/H                  H\C ——— C ——— C/H
H/      |      \H                  H/      |      \H
        H                                  H
   Ecgonine.
```

```
                 H
                 |
        H\C ——— C ——— C/H
        H/|     |     |\COOCH3
          |     |     |
Cocaïne = |   N-CH3   C/H
C15 H21 NO4 = |  |     |\O-CO-C6H5
          |     |     |
        H\C ——— C ——— C/H
        H/      |      \H
                H
```

Si dans la formule de l'ecgonine, on remplace H du groupement carboxylique par CH_3 et H du groupement hydroxylique par le reste de la molécule de l'acide benzoïque, on obtient la cocaïne.

La cocaïne ne renie pas les liens de parenté qui l'unissent l'atropine. Son action sur l'oeil et sur la pupille (mydriase), celle qu'elle exerce sur certaines sécrétions (diminution de la sécrétion mammaire), son action stimulante sur le centre respiratoire, le cerveau et la température, montrent bien qu'elle appartient au groupe des tropéines.

Mais esquissons d'abord rapidement *l'action physiologique* de la cocaïne. Il importe de signaler avant tout son action *locale anesthésique*. Sur la muqueuse linguale, cette action avait déjà été constatée en 1855 (Gedeke); celle produite au niveau de la peau par l'injection hypodermique est connue depuis 1880, grâce aux recherches de von Anrep, mais elle ne fut utilisée dans un but thérapeutique pour la première fois qu'en 1884 par Koller et Freund.

Lorsqu'on badigeonne la muqueuse linguale chez l'homme avec une solution de chlorhydrate de cocaïne à 2—5°/₀, la partie ainsi traitée pâlit et au bout de peu de temps devient complètement insensible. Toutefois cet effet n'est obtenu qu'après production d'une sensation douloureuse spéciale de courte durée, plus ou moins lancinante et s'accompagnant d'une sensation de contraction. L'insensibilité se manifeste d'abord vis-à-vis des irritants chimiques (principalement les substances amères); la sensation gustative est donc supprimée (*ageusie*). Les irritants électriques ne provoquent plus aucune sensation gustative (Hoffmann et Bunzel); les

irritants mécaniques ne sont plus perçus et ne provoquent aucune douleur; seule la sensibilité thermique reste intacte (DONALDSON et WASFIELD). La même chose s'observe pour la muqueuse nasale. Le sens de l'odorat se perd; l'anosmie se produit pour un grand nombre de sensations olfactives et est précédée d'une hyperesthésie de l'odorat de courte durée (ZWAARDEMAKER). Ici encore, outre l'insensibilité vis-à-vis des irritants chimiques, on observe l'insensibilité vis-à-vis des irritants mécaniques.

Parmi les autres muqueuses, qui se comportent vis-à-vis de la cocaïne d'une manière identique, la conjonctive surtout mérite de nous arrêter, parce qu'appliquée à ce niveau la cocaïne pénètre avec une extrême facilité dans les liquides de l'oeil. Aussi observe-t-on très rapidement dans ce cas, en plus de l'action anesthésique locale, une mydriase bien nette et un trouble de l'accommodation plus ou moins marqué (KOLLER, RÖMER, KOSTER), produits par résorption. Dès à présent je ferai remarquer que ce double effet de la cocaïne se dissipe assez rapidement et sans aucun doute ne résulte pas exclusivement ni même principalement de l'irritation du sympathique (DURDUFF). Tout comme pour l'atropine, il reconnaît pour cause une action paralysante directe sur les muscles de la pupille et sur le muscle ciliaire. L'application de la cocaïne sur la conjonctive est encore importante à un autre point de vue, notamment pour l'interprétation de l'action anesthésique locale. En effet, la cocaïne est loin d'être une substance indifférente pour les tissus avec lesquels elle entre en contact. Plus d'une fois on a observé, à la suite de son application sur l'oeil, une destruction de l'épithélium et un trouble parenchymateux de la cornée, parfois même les symptômes d'une kératile vésiculeuse (BUNGE). Récemment le professeur W. KOSTER Jr. a décrit un cas où des instillations répétées de cocaïne furent suivies d'une conjonctivite folliculaire.

Des faits observés on peut conclure que non seulement *les terminaisons nerveuses sensitives mais aussi les terminaisons nerveuses sensorielles et les troncs nerveux, voire même les tissus dépourvus de nerfs, sont sensibles à l'action de la cocaïne.* Ainsi, une solution de chlorhydrate de cocaïne (11 à $12^{1}/_{2}{}^{0}/_{0}$) rend plus difficile et même impossible (TASSI) l'ouverture et la fermeture des fleurs des diverses variétés de Crocus, de Galanthus nivalis, etc., sous l'influence de la lumière, même de la lumière solaire. Les mouvements des infusoires, ceux des cornes sensitives coupées de l'actinie, ceux de divers mollusques, arthropodes, vers, etc. cessent de se produire dans une solution diluée de cocaïne (LENDENFELD, DANILEWSKI). Chez la grenouille que je mets sous vos yeux et dont une patte a été plongée pendant quelque temps dans une solution de

chlorhydrate de cocaïne à 5%, on observe, outre une anesthésie bien manifeste rendant la patte insensible au pincement et à l'action d'autres irritants mécaniques, une rigidité évidente des muscles qu'on pourrait le mieux comparer à une rigidité cadavérique temporaire. On peut en déduire que la cocaïne suspend l'activité des nerfs moteurs aussi bien que des nerfs sensibles, et que non seulement elle agit sur les terminaisons nerveuses sensibles de la peau, mais encore sur les nerfs des tendons, de articulations et des aponévroses (Alms, Goldscheider). S'il est une substance qui mérite le nom de poison protoplasmique, c'est bien certainement l'alcaloïde de la coca. Pour certains auteurs, il est vrai, le faute en serait à la réaction acide des solutions de cocaïne (Blok). Il va de soi que la réaction de la solution contribue à produire les phénomènes névrotiques et inflammatoires, mais même les solutions de cocaïne à réaction parfaitement neutre agissent dans le même sens. Lorsqu'on les emploie à faible dose et que leur action est de courte durée, elles provoquent simplement une mort apparente dont les manifestations se dissipent rapidement; mais quand on les emploie en solution concentrée ou en applications répétées, elles provoquent la mort du tissu avec lequel on les met en contact. Lorsqu'on injecte la cocaïne dans le névrilemme d'un nerf, on voit se produire les mêmes phénomènes qu' après la section du nerf, avec cette différence qu'après quelque temps se produit une réparation intégrale des fonctions du nerf (François-Frank). Fait-on l'injection dans la substance musculaire du myocarde en certains points déterminés (oreillette, etc.), il se produit à l'endroit d'injection une paralysie circonscrite des fibres musculaires cardiaques (Fr. Franck). Lorsqu'on excite les fibres musculaires striées intoxiquées par la cocaïne, on observe la courbe dite de l'intoxication saturnine (Kobert, Cp. II, p. 73). L'introduction d'une solution de cocaïne dans les canaux semi-circulaires donne lieu à la production des mêmes phénomènes que l'extirpation de ces mêmes canaux (Gaglio). Chez les souris soumises à l'empoisonnement aigu par la cocaïne, on trouve dans les cellules hépatiques, outre la dégénérescence vacuolaire et graisseuse, les signes bien évidents de la nécrose par coagulation (Ehrlich). Sous l'influence d'une solution de cocaïne, les globules rouges deviennent moins résistants (Monca) et les leucocytes sont pour un certain temps complètement paralysés (Maurel). En un mot, *l'action anesthésique locale de la cocaïne est l'expression de son affinité chimique pour le protoplasme.* Cette affinité, dont nous ne pouvons jusqu'ici préciser la nature, détermine aisément la mort du protoplasme, d'autant plus aisément que celui-ci possède une structure plus fine, une richesse plus grande en lécithine, etc.

Le *rétrécissement vasculaire* résultant de l'application locale de la cocaïne, la diminution ou la cessation de l'apport de sang ou d'oxygène aux tissus, qui en est la conséquence, n'est pas ici directement en cause. On ne saurait pourtant méconnaître qu'il favorise l'anesthésie locale. *L'anesthésie cocaïnique est une anesthésie* dans laquelle l'agent chimique *agit dans le même sens que l'irritant thermique en cas d'application du froid.* La dilatation vasculaire qui succède rapidement au rétrécissement des vaisseaux favorise ultérieurement, tout comme dans le cas d'application non prolongée du froid, le retour facile et complet des parties à l'état normal.

Dans les *phénomènes qui caractérisent l'action générale ou résorptive* de la cocaïne, on retrouve la même affinité chimique, dont le résultat final est la mort du protoplasme, mais uniquement lorsqu'on administre des doses massives. A faible dose, la cocaïne a une *action excitante*, *principalement sur le système nerveux central. Le protoplasme dont la structure est la plus fine*, *celui de l'écorce cérébrale*, réagit en premier lieu. Quand la dose est très faible, le sujet éprouve un sentiment de bien-être, de vivacité, en même temps que la sensation de fatigue disparaît ou ne se produit pas. Lorsque la dose est un peu plus forte, il se produit une sorte d'ivresse, des hallucinations, un besoin de se mouvoir et de parler. Une dose encore plus forte détermine des convulsions, et la répétition de faibles doses donne lieu à des troubles psychiques, à une diminution de l'intelligence, à une véritable vésanie ou paranoia (Norman, Conolly, Crothers). Chez l'animal, ce qui frappe surtout l'observateur, c'est l'impulsion motrice, la facilité avec laquelle les mouvements s'exécutent et le peu de fatigue qu'ils produisent. Lorsqu'éclatent les *convulsions*, qui font partie du tableau clinique de l'intoxication par la cocaïne, elles sont tellement violentes que rarement un autre poison convulsivant en provoque de pareilles, bien qu'elles soient dues, non pas à une exagération de l'excitabilité réflexe, mais à une irritation directe des centres psycho-moteurs. Ce qui le prouve, c'est que l'extirpation de l'écorce cérébrale fait disparaître les convulsions et substitue à l'action convulsivante une action paralytique (Soulier et Guinard). Outre les *centres psychiques et psycho-moteurs*, qui sont d'emblée paralysés lorsqu'on injecte localement une solution diluée de cocaïne au niveau de la dure-mère ou de l'écorce cérébrale (Tumas), les *centres respiratoires* découverts dans l'écorce cérébrale par Spencer et Winkler se montrent particulièrement sensibles à l'action de la cocaïne. L'accélération extraordinaire des mouvements respiratoires produite par la cocaïne était jusqu' ici généralement attribuée à l'excitation directe du centre respiratoire situé dans la moelle allongée. Mais si l'on songe que pour *toutes les substances chimiques donnant lieu à*

des hallucinations et à des troubles psychiques, que non seulement pour les dérivés de la tropéine (groupe auquel appartiennent l'atropine et la cocaïne) mais encore pour l'alcool, la morphine, etc. c'est précisément la respiration qui subit le plus profondément et le plus rapidement l'influence toxique, il est bien plus rationnel d'attribuer, en se basant sur les expériences que nous venons de signaler, les troubles respiratoires observés dans l'intoxication cocaïnique à l'irritation directe des centres de l'écorce cérébrale, d'où partent les voies conductrices se rendant au centre respiratoire de la moelle allongée. L'accélération extrême des mouvements respiratoires est produite par l'administration de doses faibles; *les fortes doses déterminent la mort par arrêt respiratoire*. La mort peut être foudroyante, comme le montre un cas publié par Pfister, où le patient succomba après qu'on eût injecté dans l'urètre une seule seringue (1 c.c.) d'une solution de cocaïne à 20 °/$_0$, pour rendre le cathétérisme indolore.

Les convulsions et l'accélération de la respiration s'accompagnent d'une *élévation considérable de la température*. Ce fait paraissait tout naturel à l'époque où l'on croyait que tous les poisons convulsivants déterminaient une élévation de la température, comme conséquence directe des contractions musculaires et de l'exagération des échanges organiques. Mais depuis que Harnack et ses élèves ont démontré l'inexactitude de cette opinion préconçue, et ont précisément constaté un abaissement de la température après l'administration de la plupart des poisons convulsivants (Cfr. III 379), l'élévation de la température produite par la cocaïne mérite d'attirer spécialement l'attention. Elle est *surtout marquée chez le chien*, précède souvent les convulsions, et paraît devoir être interprétée par l'excitation de centres thermogènes situés dans le cerveau et dans l'écorce cérébrale. Les *modifications de la pression sanguine* produites par la cocaïne doivent elles également être attribuées à l'irritation de certains centres corticaux, c'est une question que je ne saurais trancher. En effet, l'action de la cocaïne sur le calibre des vaisseaux et sur la pression sanguine est loin d'être élucidée. L'application locale de la cocaïne détermine constamment le rétrécissement des vaisseaux; dans l'intoxication accidentelle et médicamenteuse chez l'homme, la pâleur de la face est un des phénomènes les plus constants. Il semblait donc tout naturel de considérer la cocaïne comme un angiotonique, périphérique et central, qui, quand son action se prolonge, provoque une augmentation de la pression sanguine. Cependant *l'action résorptive de la cocaïne ne se manifeste par l'augmentation de la pression sanguine que pendant la durée des convulsions* et même alors elle est de peu d'importance. La modification la plus importante est la *diminution de la pression*

sanguine, comme le montrent les expériences du Dr. BITTER. S'agit-il d'une excitation des centres vaso-dilatateurs ou de l'arc réflexe dans les centres cérébraux, ou bien d'une paralysie des centres vaso-constricteurs (BERTHOLD), ou bien avant tout d'une paralysie du myocarde? Je suis porté à croire que cette dernière interprétation est la vraie. L'abaissement de la pression sanguine s'accompagne du ralentissement du pouls. Au premier stade de l'action cocaïnique, aussi longtemps que persiste avec l'agitation et l'excitation, l'accélération du pouls, on constate une élévation de la pression sanguine ou tout au moins une tendance à l'augmentation de pression. L'abaissement de la pression sanguine est un signe que la fréquence du pouls diminue. Sur le coeur de mamfère isolé et irrigué par un courant sanguin suivant la méthode de LANGENDORFF, on observe de même le ralentissement des battements cardiaques et la diminution de son effet utile (HEBDOM). Voilà certes des raisons suffisantes pour admettre une relation de cause à effet entre l'abaissement de la pression sanguine d'une part, le ralentissement et la petitesse du pouls d'autre part, et pour attribuer l'origine de ces deux phénomènes à une parésie ou une paralysie.

Si l'on tient compte de ce que nous venons de dire, si l'on se rappelle en outre que, même exclusivement par voie d'absorption, l'action mydriatique de la cocaïne s'accompagne de troubles de l'accommodation, d'exophtalmie, d'élargissement de la fente palpébrale et, dans les cas mortels, de troubles moteurs des muscles oculaires (GUILLERY), il ne sera pas difficile de prendre parti dans la question fort controversée: la cocaïne doit-elle être considérée comme le *curare des nerfs sensitifs* ou bien comme un *narcotique inébriant* (DASTRE)? L'ivresse, l'exaltation, la sensibilité extrême de l'écorce cérébrale sont des phénomènes qui rappellent davantage l'action de l'alcool et de l'atropine que celle de la morphine et de la caféine (STOCKMANN); dans l'élévation de la température et l'accélération de la respiration nous retrouvons les effets de l'atropine; l'abaissement de la pression sanguine et l'action toxique sur le coeur rappellent les effets de l'alcool. Quant à la sensibilité spéciale des terminaisons nerveuses sensitives, qui devrait valoir à la cocaïne le nom de curare des nerfs sensitfs, elle se montre exclusivement lorsque des doses relativement beaucoup plus grandes que celles suffisant pour provoquer une véritable ivresse, entrent en contact avec les nerfs sensibles.

C'est principalement dans le *cocaïnisme chronique* que les caractères du *narcotique inébriant apparaissent à toute évidence.* Les incorrigibles „coqueros" de l'Amérique du sud, qui mâchent journellement de grandes quantités de coca, constituent des types de misère

humaine, qui ne le cèdent en rien à l'alcoolique chronique, au mangeur d'opium, au morphinomane. Chez l'animal, l'intoxication chronique par la cocaïne détermine la dégénérescence du bulbe et de la moelle épinière, des ganglions cardiaques et des cellules hépatiques. Bien plus rapidement que l'alcool ou l'opium, l'usage prolongé de la cocaïne donne lieu à une cachexie spéciale caractérisée par une teinte jaunâtre de la peau, l'anorexie et l'émaciation. Malgré tout, poussé par une force irrésistible, le „coquero" revient toujours au poison qui lui procure de si grandes jouissances. L'activité psychique, l'intelligence, les sentiments éthiques sont atteints si profondément (même l'épilepsie et la paranoia ont été signalées: Morselli, Heimann), que je ne connais guère de tableau morbide plus triste que celui du cocaïnisme chronique ou de la cocaïnomanie. Malheureusement nous avons parfois l'occasion de l'observer autour de nous, depuis que médecins et infirmiers ont cherché dans les injections sous-cutanées de cocaïne, un moyen de calmer leurs propres douleurs. Je me rappelle entre autres le cas d'un infirnier en chef de notre hôpital, qui s'était servi pour la première fois des injections de cocaïne pour apaiser les douleurs que lui causait une névralgie du trijumeau. Il continua à faire son service, mais son état psychique, tout son être, ses facultés éthiques subirent une déchéance si rapide, il tomba dans une cachexie si profonde, que le diagnostic était à peine possible et n'aurait pas été fait, si lui-même n'avait fini par avouer qu'il était devenu cocaïnomane. Son rétablissement demanda beaucoup de temps, mais fut heureusement obtenu d'une façon complète, après qu'on l'eût isolé pendant plusieurs mois dans un asile pour nerveux, où il fut soumis à un contrôle sévère. C'est le seul mode de traitement qui, dans les cas de ce genre, puisse donner un résultat complet.

A côté des dangers du cocaïnisme chronique, dont le médecin ne peut en général être rendu responsable, il faut mentionner ceux de *l'intoxication cocaïnique aiguë*, consécutive à l'emploi de cette substance comme anesthésique local. Les sels de cocaïne sont extrêmement diffusibles et pénétrent avec une très grande facilité, par imbibition, osmose et résorption dans les liquides tissulaires et dans le sang. La fréquence plus grande d'effets concomitants dangereux, toutes choses égales d'ailleurs, consécutivement à l'emploi de la cocaïne à la face, à la cavité buccale, au méat auditif, etc. que dans les cas où cette substance est appliquée au niveau des membres ou du tronc dépend, à mon avis, des processus d'imbibition et de diffusion, grâce auxquels, *dans les injections pratiquées à la tête, la cocaïne arrive au cerveau plus rapidement et en quantité relativement considérable.* Je n'ignore pas que la justesse de

ce fait, mis en évidence par Boldt et Wölffler, est contestée par Lewin et d'autres; et en aucun cas on ne saurait en conclure que l'application de la cocaïne au niveau des membres et des troncs, ou bien sur la muqueuse du tractus intestinal et urogénital ne peut être suivie d'accidents tout aussi graves et même mortels. Je sais aussi que la cocaïne s'emploie relativement beaucoup plus souvent pour calmer les douleurs à la face et la tête ainsi que dans les opérations à pratiquer en ces régions. Mais si on classe d'après l'endroit d'application les 15 cas d'intoxication cocaïnique recueillis par Mannheim, dans lesquels furent observés des effets concomitants et consécutifs très graves (dans les $^2/_3$ des cas l'application fut faite à la tête et à la face, dans $^1/_3$ en d'autres parties du corps), on constate que dans les cas où l'application fut faite à la tête, la dose toxique maximale était de 240 mgr. et la dose toxique minimale de 5 mgr. En outre, de toutes les applications de la cocaïne, l'injection *dans le canal tympanique* (recommandée entre autres par Kieselbach contre les bourdonnements d'oreille) s'est montrée *la plus dangereuse.* Cinq gouttes d'une solution à $5^0/_0$, par conséquent une dose de 15 à 16 mgr., suffisent parfois pour provoquer de cette manière un empoisonnement grave (Schwabach).

Les symptômes de l'intoxication aiguë par la cocaïne après injection sous-cutanée ou application de solutions concentrées de sels cocaïniques sur les muqueuses sont les suivants: pâleur subite, pouls fréquent et petit, état vertigineux, convulsions, accès épileptiformes, hallucinations, céphalalgie, nausées, perte de connaissance, respiration irrégulière, cyanose, arrêt de la respiration. Dans les *cas mortels* observés chez l'homme, de même que chez les animaux *l'arrêt de la respiration est le premier signe de l'issue fatale.* Tant que les organes respiratoires fonctionnent bien, la vie du malade n'est guère en danger; ce qui n'empêche pas que des symptômes d'intoxication persistent encore pendant longtemps, notamment la céphalalgie, la faiblesse, etc. Les troubles psychiques les plus divers, des idées érotiques, etc. (la coca est considérée par les indigènes comme un aphrodisiaque) peuvent s'observer, bien que rarement, dans l'intoxication aiguë par la cocaïne. Comme pour tous les poisons de ce genre, tels que l'alcool, l'opium, la gravité de l'intoxication et le tableau clinique tout entier de l'intoxication dépendent, non seulement de la dose, mais encore de l'individualité du sujet. Ainsi, les enfants sont beaucoup moins sensibles que l'adulte à l'action de la cocaïne (Préterre), et à ce point de vue un cas rapporté par Pacaud est particulièrement intéressant: un enfant de neuf mois, qui avait pris par erreur la dose colossale de 800 milligr. de cocaïne (au lieu de quinine) se rétablit complètement.

Pour *combattre l'empoisonnement aigu* par la cocaïne, on recom-

mande de *coucher le malade horizontalement*, de lui administrer des boissons telles que le café et les liquides alcooliques, et d'appliquer des irritants sur la surface cutanée. On a cru trouver des antagonistes de la cocaïne dans *l'alcool* (Mosso), dans *le nitrite d'amyle* (Schilling, Wölfler), dans la *strychnine* (Bignon). Il ne s'agit pas toutefois d'un véritable antagonisme, bien que ces substances puissent rendre des services comme andidotes. Le docteur Bitter a institué autrefois dans mon laboratoire une série de recherches chez la grenouille et le lapin sur l'action antidotique du nitrite d'amyle dans l'intoxication par la cocaïne, qui donnèrent un résultat favorable. Ainsi, aussitôt que chez un lapin auquel il avait injecté une dose mortelle de cocaïne, se produisaient des convulsions, de la dilatation pupillaire, de la protusion des bulbes oculaires, du flux salivaire, il faisait respirer à l'animal du nitrite d'amyle. Au bout de quelques minutes la rétablissement était complet. Six ou sept jours plus tard la même dose de cocaïne, administrée sans nitrite d'amyle, déterminait la mort de l'animal au bout d'une demi-heure. L'interprétation des propriétés antidotiques du nitrite d'amyle n'est pas encore bien connue. Elles ne peuvent dépendre de l'action angioplégique. En outre, le nitrite d'amyle inhalé par une canule trachéale a une action beaucoup moins prononcée que lorsque la même dose est portée sur la muqueuse nasale. Et cependant l'irritation de la muqueuse nasale à elle seule, par l'ammoniaque par exemple, se montre à peine efficace. D'ailleurs chez l'homme l'action antidotique du nitrite d'amyle dans l'intoxication cocaïnique ne s'est pas montrée de loin aussi fidèle que permettaient de le supposer les expériences instituées chez les animaux. Nous ne nous y attarderons donc pas davantage. Il me reste encore à signaler le fait que Mussi a vainement recherché la cocaïne dans l'urine des animaux chez lesquels il avait provoqué une intoxication cocaïnique aiguë. Il faut en conclure ou bien que cet alcaloïde subit dans l'organisme des transformations qui nous sont encore inconnues, ou bien que son élimination s'opère par des voies autres que le filtre rénal.

Il vaut évidemment mieux prévenir l'empoisonnement par la cocaïne qu'avoir à le combattre. On y parvient généralement lorsqu'on évite les solutions trop concentrées et qu'on s'en tient aux doses faibles. Je vous donnerai plus de détails à ce sujet dans notre prochaine conférence, quand je traiterai du dosage.

QUATRE-VINGTIÈME CONFÉRENCE.

Neurotiques périphériques. Cocaïne. Nicotine. Physostigmine.

Emploi thérapeutique. Modes d'emploi de la cocaïne comme anesthésique local; badigeonnage, injection sous-cutanée ou sous-muqueuse, anesthésie par infiltration. Diminution des chances d'intoxication par la réduction des doses et l'emploi de solutions peu concentrées. Doses pour l'usage externe. Injection sous-cutanée profonde. La cocaïne comme hémostatique, mydriatique, antigalactagogue, antiseptique, antipyrétique. Emploi de la cocaïne à l'intérieur comme antiémétique, excitant, etc. Administration de la cocaïne dans la morphinomanie. Doses maximales. Formules de solutions de cocaïne de composition constante.

Combinaisons et succédanés de la cocaïne. Cocapyrine, tropacocaïne. Succédanés benzoïlés: eucaïnes, nirvanine, orthoforme, péronine. Succédanés non-benzoïlés: Holocaïne, Anésine.

Gymnema sylvestre.

F. a. β. Neurotiques périphériques excitants. Caractères généraux et emploi thérapeutique.

I. *Feuilles de tabac* et *nicotine:* emploi thérapeutique dans le passé, presque oublié de nos jours. Savons à base de tabac. Eudermol. Empoisonnement par le tabac fumé. Symptômes principaux de l'intoxication chronique par la nicotine. Précautions à prendre pour déshabituer du tabac.

II. *Physostigmine* ou *ésérine.* Graines de physostigma. Alcaloïdes extraits de la fève de Calabar. Action irritante périphérique de la physostigmine sur la pupille, le coeur, les fibres musculaires lisses et strées, les cellules glandulaires, etc. Action paralysante centrale de cet alcaloïde. Opposition entre le centre et la périphérie. Effet sur la respiration.

Emploi thérapeutique de la physostigmine: Comme antidote de l'atropine. Emploi de l'extrait de Calabar dans la constipation chronique presque tombé en désuétude.

Mode d'administration et dosage. Instabilité des solutions de physostigmine. Salicylate ou sulfate de physostigmine? Dosage.

L'emploi thérapeutique de la cocaïne, Messieurs, *se résume presque tout entier dans la production de l'anesthésie locale.* Parmi les agents chimiques utilisés dans ce but, la cocaïne tient le premier rang, parce que les symptômes d'excitation préalables sont peu marqués et que l'effet cherché est obtenu assez rapidement. Le mode d'emploi des solutions de cocaïne varie: ou bien *on badigeonne simplement*

la peau ou la muqueuse au moyen d'un pinceau trempé dans la solution, ou bien on injecte celle-ci *sous la peau ou la muqueuse*, ou bien encore la fait pénétrer au moyen d'une seringue de Pravaz *dans l'épaisseur du derme*, de manière à déterminer une *infiltration* dans ce tissu (anesthésie par infiltration). La simple application de la solution de cocaïne, ou bien le badigeonnage des parties douloureuses ou de la partie à anesthésier, est pratiquée fréquemment par les oculistes, les rhino et laryngothérapeutes, les dentistes, les auristes, les gynécologues, ainsi que dans le traitement des maladies de l'appareil uropoëtique. Königstein et Koller en 1884 furent les premiers à utiliser la cocaïne de cette manière dans la pratique ophtalmologique. Dès les premiers essais, ils remarquèrent que dans les cas de forte injection vasculaire et dans les états inflammatoires de l'oeil, la cocaïne reste sans effet. Schweigger attira plus tard spécialement l'attention sur ce fait, qui fut confirmé depuis par tous les observateurs. A ma connaissance, l'injection sous-cutanée fut pratiquée pour la première fois par Grasset, l'injection sous la muqueuse gingivale (à l'endroit où celle-ci se continue avec la muqueuse buccale) par Witzel, Schmidt et Grevers, l'injection sous-muqueuse dans la paroi postérieure du pharynx et dans le voile du palais par Heryng et Fraenkel. L'anesthésie par infiltration a été imaginée par Schleich, l'éloquent protagoniste de l'anesthésie locale. Son livre sur les opérations sans douleurs témoigne à chaque page que, dans son esprit, la méthode idéale d'anesthésie chirurgicale doit permettre d'insensibiliser totalement le champ opératoire, sans le moindre danger pour la vie. Et si les chirurgiens préfèrent à l'anesthésie locale *l'anesthésie générale par inhalation de chloroforme*, *d'éther*, *etc.*, agents qui engourdissent directement les centres perceptifs du cerveau et vis-à-vis desquels la substance fondamentale chimique du système nerveux central se montre si sensible, ce n'est en aucun cas pour la commodité du chirurgien, mais exclusivement pour l'utilité du malade (Ceci).

Lorsqu'on utilise *l'action locale de la cocaïne, il est possible de réduire au minimum le danger d'empoisonnement et les risques que court la vie du malade.* Le danger est d'autant plus grand que la solution est plus concentrée et la dose plus forte, que l'intensité et la rapidité de la résorption sont plus considérables. *Pour le badigeonnage des muqueuses* (les muqueuses résorbent très rapidement et les cas de Reclus, Pfister, démontrent l'énergie de cette résorption pour les muqueuses vésicale et uréthrale, le cas de Stein, où la cocaïne fut administrée sous forme de suppositoire, pour la muqueuse rectale), on donnera la préférence à une *solution à 1 ou 2 %*. La quantité totale de cocaïne employée ne dépassera pas 20 à 25 mgr. Braun prétend que dans plusieurs milliers de cas

de sa pratique, une dose de 50 mgr. en solution à $1^0/_0$ n'a jamais donné lieu à aucun inconvénient.

Pour l'anesthésie par infiltration, la dose nécessaire est encore plus faible, tellement faible même qu'il ne peut plus être question d'intoxication cocaïnique. Une solution qui se prête fort bien à cet usage est celle qui contient, *pour 100 c.c. d'eau stérilisée additionnée de 2 gouttes d'acide phénique à $5^0/_0$, 100 mgr. de cocaïne, 25 mgr. de chlorhydrate de morphine et 200 mgr. de chlorure de sodium* ou bien *50 mgr. de cocaïne, 60 mgr. de phosphate de codéine et 600 mgr. de chlorure de sodium.* Des opérations douloureuses, telles que l'ouverture d'abcès, de panaris, peuvent être pratiquées sans la moindre douleur grâce à cette injection (SCHLEICH, HAHN et HOCKE). Aux solutions que je viens d'indiquer, BRAUN préfère une solution de chlorure de sodium à $0{,}8^0/_0$ comme véhicule de la cocaïne, sans morphine, ni codéine. Aujourd'hui que cette anesthésie par infiltration, dans laquelle des irritants chimiques et mécaniques combinent leur action, s'est montrée beaucoup moins dangereuse que l'anesthésie régionale obtenue par injection sous-cutanée (dont le danger peut d'ailleurs être également diminué grâce à l'application de la bande d'ESMARCH: KROGIUS, HÖLSCHER, MANNHEIM), je puis me borner à signaler qu'autrefois on s'est efforcé d'écarter ce danger en *additionnant de phénol, de nitroglycérine, d'essence d'amandes amères* (GAUTHIER, SLUCK, GLÜCK, OEFELE, VASY, NEUDÖRFER) la solution de cocaïne.

A côté de la méthode d'anesthésie par infiltration est venue se ranger dans ces derniers temps la méthode de *l'injection hypodermique profonde*, dont le but est d'introduire aussi profondément que possible sous la peau une *solution de cocaïne à $^1/_2{}^0/_0$, par ex. au voisinage du tronc nerveux* (KROGIUS). Cette méthode transporte donc dans le domaine thérapeutique les expériences physiologiques de FRANCK qui vous sont bien connues. Au préalable, on fait une injection hypodermique superficielle de morphine (BERNDT, CECI). Cette méthode doit être qualifiée de hardie si pas de téméraire, lorsque l'on injecte la solution de cocaïne, par ex. après la ponction lombaire, dans le sac lombaire, par conséquent dans le voisinage immédiat de la moelle lombaire, pour obtenir l'anesthésie complète des deux membres inférieurs (BIER, TUFFIER).

La cocaïne ne s'emploie pas seulement comme anesthésique; on l'utilise encore *en applications externes*, comme *hémostatique, principalement dans les cas d'épistaxis* (tampon imbibé d'une solution de cocaïne à $20^0/_0$: RUAULT, BOUCHARD, badigeonnages avec un mélange de phénolcocaïne 2 gr., menthol 1 gr., extrait d'hamamelis: KYLE). Cette indication thérapeutique vous remet en mémoire que vous avez affaire à une substance du groupe des tropéines, ce

que vous rappelle encore d'avantage l'emploi de la cocaïne comme *mydriatique* et comme *antigalactagogue* (application sur le mamelon d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 5 °/₀). La cocaïne peut encore rendre des services comme *antiseptique*, bien qu'on doive la ranger parmi les antiseptiques faibles (LIPKOWSKI); (la solution doit être au moins à 3 °/₀ pour jouir de propriétés vraiment microbicides). C'est probablement grâce à cette action antiseptique que l'injection intravésicale de lactate de cocaïne a donné d'aussi bons résultats dans la cystite tuberculeuse (WITZOCK). Je signalerai enfin que les badigeonnages à la cocaïne ont encore été employés comme *antipyrétique* (GLEY), et que l'on a relaté des cas de guérison extrêmement rapide de *zona* à la suite de l'application d'une pommade à 1 °/₀ de cocaïne (BLEULE).

A *l'intérieur*, la cocaïne s'emploie comme *antiémétique* pour combattre les vomissements de la *fièvre jaune* (THORINGTON) et du mal de mer, comme agent stimulant et analgésique dans la *variole* et la *varioloïde* (PEPPER), dans la *neurasthénie*, *le tabes dorsal*, *l'anorexie*, les *bourdonnements d'oreilles* provoqués par la quinine et le salicylate de soude, et même comme *ocytocique* (SELMER).

Enfin la cocaïne a été préconisée, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur, comme *antidote de la morphine*, notamment dans la morphinomanie et dans les cures d'abstinence des morphinomanes (ERLENMEYER). Toutefois ici on court le risque de tomber de Charybde en Scylla. La guérison du cocaïnomane est, en effet, encore bien plus malaisée que celle du morphinomane. C'est pourquoi je vous recommande de ne jamais donner à un morphinomane, pendant la cure d'abstinence, la cocaïne durant plus d'une couple de jours, et mieux vaut encore ne pas en donner du tout (OBERSTEINER).

Mode d'administration et dosage. La cocaïne s'administre sous forme de chlorhydrate de cocaïne, rarement sous forme de poudre ou de pommade (suppositoire, etc.), de préférence en solution aqueuse. Les solutions de cocaïne se dissociant parfois assez rapidement, on recommande de favoriser leur conservation par l'addition d'acide phénique ou d'acide salicylique (par ex. chlorhydrate de cocaïne 15 mgr., eau distillée 10, ac. phénique ou ac. salicylique 10 mgr.). Une bonne formule de solution cocaïnique rendue antiseptique par l'addition de sublimé, est celle de CARCANO : chlorhydrate de cocaïne 100 mgr., sublimé 300 mgr., glycérine 7 gr., chlorure de sodium 750 mgr., eau distillée 20 gr. La cocaïne doit être ajoutée au mélange en tout dernier lieu.

Pour ce qui concerne le dosage, je m'en réfère à ce que je viens de dire il y a un instant. Je me bornerai à ajouter que, bien que la chlorhydrate de cocaïne soit très rarement employé à l'intérieur, notre Pharmacopée l'inscrit dans le tableau des doses maximales,

et indique comme telles 50 mgr. par prise et 200 mgr. par jour. —
Nous arrivons maintenant à une série de *combinaisons de la cocaïne avec d'autres agents chimiques*, dont l'action est de même ordre, mais souvent aussi opposée, et qui ont été recommandées dans ces dernières années. C'est ainsi qu'on a préconisé un cantharidate de cocaïne, pour rendre moins irritante l'action des cantharides (HENNIG), une combinaison de nitrate d'argent avec le nitrate de cocaïne pour corriger l'action irritante du nitrate d'argent (SAALFELD). C'est ainsi encore, comme je vous l'ai déjà signalé, que, pour éviter l'intoxication par la cocaïne, on lui a associé la morphine, la nitroglycérine, l'acide phénique et même la strychnine, que l'on a recommandée comme antidote de la cocaïne. Et cependant Mosso avait cru pouvoir prédire que la cocaïne était destinée à remplacer la strychnine dans toutes ses applications thérapeutiques, parce que ses effets sont identiques tout en ayant une toxicité beaucoup moindre. Une seule de ces combinaisons de la *cocaïne* a acquis une certaine importance: c'est celle *avec l'antipyrine*, à laquelle on donne le nom de *cocapyrine*. Dans la proportion de 1 pour 100 d'antipyrine, de 1 pour 10 (MARTIN), de 1 sur 3 (STUYLER), elle a été vantée comme anesthésique local dans les circonstances les plus diverses WESSLER, il est vrai, a signalé que l'injection de la cocapyrine dans la gencive avait été suivie de gonflement et de nécrose. Mais ce résultat déplorable ne doit pas être attribué à l'emploi de la combinaison cocaïnique, mais bien à sa propre inconsidération, qui lui a fait oublier les propriétés caustiques d'une solution de 1 p. antipyrine dans 1 p. d'eau. La cocapyrine est en réalité susceptible d'applications thérapeutiques, principalement quand on réserve son emploi pour l'application externe et les badigeonnages. Néanmoins on peut admettre avec NEUMANN que dans certains cas déterminés (p. ex. les ulcérations douloureuses de l'épiglotte) les solutions d'antipyrine l'emportent en efficacité sur celles de cocaïne parce que leur application, bien que plus douloureuse au début, détermine une insensibilité beaucoup plus durable.

Dans la lutte engagée entre les chimistes modernes, en vue d'imaginer et de préparer des agents chimiques nouveaux pouvant remplacer avantageusement la cocaïne, l'antipyrine en tant qu'anesthésique local ne joue qu'un rôle très effacé. Ce rôle est surtout joué par quelques alcaloïdes naturels extraits des feuilles de coca ainsi que par quelques produits artificiels, vantés par leurs inventeurs comme d'excellents succédanés de la cocaïne. A la première catégorie appartient la *tropacocaïne*, que l'on trouve dans les feuilles de coca. La tropacocaïne est la pseudotropéine benzoylique: $C_7 H_5 O.C_8 H_{14} NO = C_{15} H_{19} NO_0$. C'est un dérivé direct du groupe

des tropéines, que l'on peut préparer artificiellement au moyen de la tropine (WILLSTATTER); elle est moins toxique que la cocaïne, son action mydriatique est moins marquée et elle ne provoque pas le rétrécissement des vaisseaux à l'endroit d'application. Et cependant l'anesthésie qu'elle détermine est plus prononcée et plus durable, de sorte que notamment pour l'oeil une solution de chlorhydrate de tropacocaïne à $1^0/_0$ équivaudrait, au point de vue du pouvoir anesthésique, à une solution de chlorhydrate de cocaïne à $2^0/_0$. La tropacocaïne possède également des propriétés antiseptiques; en outre, ses solutions se conservent inaltérées pendant 2 à 3 mois (MERCK). Introduite dans la thérapeutique oculaire par CHADBOURNE, la tropacocaïne peut également remplacer avantageusement la cocaïne pour l'anesthésie sous-cutanée ordinaire et pour l'anesthésie par infiltration (CUSTER, VOMASSY). Toutefois, pour empêcher la production de la douleur, etc., il est préférable de la dissoudre dans une solution de chlorure de sodium.

La *méthylcocaïne*, dont le pouvoir anesthésique serait également supérieur à celui de la cocaïne, a bien fait l'objet d'expériences de laboratoire (FALCK ET HEIJNSEN), mais n'a pas été jusqu'ici introduite dans la pratique. La même remarque s'applique à deux autres alcaloïdes naturels retirés des feuilles de coca: la *cinnamylcocaïne* et *l'isotropylcocaïne*, ainsi que pour les nombreuses cocaïnes artificielles étudiées par POULSSON. Je ferai remarquer en passant que celles-ci, suivant qu'elles appartiennent aux cocaïnes ordinaires lévogyres (la cocaïne a un atome de carbone asymétrique) ou aux cocaïnes dextrogyres (ecgonine, etc.), préparées au moyen des premières, présentent entre elles des différences qui, sans être bien notables, sont cependant assez marquées et portent sur la durée de leur action.

Les *succédanés de la cocaïne* préconisés de nos jours sont tous des produits artificiels synthétiques. L'hypothèse, défendue par CORIN, que l'action anesthésique locale de la cocaïne est surtout due à la présence du groupe benzoyle dans la molécule, a présidé à leur préparation. C'est à cette hypothèse que nous devons les *eucaïnes*, la *nirvanine*, *l'orthoforme*, ainsi que l'emploi de la *péronine* comme anesthésique local.

Nous possédons deux éditions de l'eucaïne; l'eucaïne A et l'eucaïne B. Toutes deux, mais surtout la première, ont été chaudement préconisées par GAËTANO VINCI. Il essaya de benzoyliser l'acide triacétonalkamine-carbonique et d'en faire un ester, et obtint tout d'abord une nouvelle base, que l'on peut désigner sous le nom d'ester méthylique de l'acide n-méthyl*benzoyl*-tétraméthyl-γ-oxypipéridine-carbonique et qu'il baptisa simplement du nom d'eucaïne. Plus tard on prépara dans la fabrique de SCHERING

une *benzoyl*-transvinyl-*diacétone*-alkamine, qui reçut le nom *d'eucaïne B*, tandis que le composé précédent fut appelé eucaïne A. Ces deux substances furent employées sous forme de chlorhydrates.

Les propriétés anesthésiques locales de chacune de ces substances sont hautement vantées, mais c'est principalement *l'eucaïne A* que l'on emploie de préférence dans la pratique oculistique, rhino- et laryngothérapeutique, dermatothérapeutique et urologique, ainsi que dans la petite chirurgie, comme succédané de la cocaïne (Vinci, Görl, Deneffe, Silex, Lohmann, Bayer, Cipriani, Best, Fuller, Forster, Zwillinger, Legrien et Loholl, Vollert). Comme la cocaïne, elle a une action mydriatique, mais en applications sur l'oeil elle provoque des douleurs plus vives que l'alcaloïde de la coca. Jusqu'ici elle n'a pas donné lieu, que l'on sache, à une intoxication de quelque importance. Cependant, bien qu'on ait déjà préconisé des combinaisons de cocaïne et d'eucaïne (p. ex. āā 1 gr. pour 100), l'affirmation de Pouchet qu'au point de vue de la toxicité il n'y aurait guère de différence entre les eucaïnes et la cocaïne, tandis que le pouvoir anesthésique de celles-là serait plus faible, n'a pas été contredite jusqu'ici, et la prédiction de Schmidt, qu'aucune eucaïne ne parviendrait jamais à détrôner la cocaïne, s'est pleinement vérifiée jusqu'à présent.

La *nirvanine*, qui vous fait immédiatement songer à la Nirvana orientale, semble encore beaucoup moins appelée à jouer ce rôle. Le méthylester de l'acide diéthyl-glycocolle-para-amido-ortho-oxybenzoïque, obtenu pour la première fois par Einhorn et Heintz, a surtout trouvé son application dans la petite chirurgie pour provoquer l'anesthésie locale par infiltration (Luxemburger, Manquat), mais jusqu'ici on ne lui connaît, aucun avantage de nature à le faire préférer à la cocaïne (Joanin).

L'orthoforme a une constitution beaucoup moins compliquée que la nirvanine. Ce corps, trouvé également par Heintz et Einhorn, est le méthylester de *l'acide* para- ou méta-amido-*oxybenzoïque* (le composé-para est l'ancien orthoforme, le composé-méta est le nouvel orthoforme). Il se présente sous forme d'une poudre presque insoluble, et constitue un succédané de la cocaïne employée en nature; on l'a recommandé notamment en odontiatrie, dans la thérapeutique oculaire, dans les crevasses du mamelon, en insufflation sur la muqueuse nasale, sur la muqueuse buccale, sur les cancroïdes douloureux et saignant facilement (Hildebrand, Deniges, Teisseire et Göppert). On a également essayé l'orthoforme à l'intérieur dans la *fièvre des foins* (Teisseire), *l'ulcère rond* (Kindler), la *cystite* (Mosse). Dans le but de diminuer la douleur produite par l'application locale du calomel (Danlos) et de l'acide arsénieux (Ginestou), on a associé l'orthoforme à ces substances; on s'en

est également servi localement en combinaison avec le menthol (FREUDENTHAL). Il n'est pas encore possible de porter un jugement définitif sur l'orthoforme, auquel on doit reconnaître des propriétés antiseptiques énergiques, et qui, de même que les autres dérivés du para-amidophénol (v. phénacétine III, 391), passe en majeure partie dans l'urine combiné à l'acide sulfurique (MOSSE). Les traits de famille qui existent entre cet anesthésique local et l'antithermique analgésique bien connu, dont la chimie moderne nous a doté sous le nom de phénacétine, doivent nous engager à ne pas considérer cette substance comme inoffensive. L'observation relatée par SCHRÖPPE, relative à un malade qui présentait une inflammation érysipélatoïde de la peau chaque fois qu'il faisait usage de l'orthoforme, prouve que cette recommandation n'est pas superflue.

La *péronine* ou *benzoyl*morphine (la morphine = $C_{17}\ H_{18}\ NO_2\ OH$, la benzoylmorphine = $C_{17}\ H_{18}\ NO_2.\ OC_6\ H_5\ CH_2$) était introduite déja depuis quelques années dans l'arsenal thérapeutique par MERCK, comme un succédané de la morphine et de la codéine donnant des résultats satisfaisants. PIERART avait institué quelques expériences dans le but de déterminer son action physiologique. L'hypothèse si brillamment exposée par CORIN, FILEHNE, et plus tard par VINCI, relative à la relation qui existe entre l'action anesthésique locale et la présence du groupement benzoylique dans la molécule chimique, amena BUFFALINI à essayer l'emploi de la péronine comme anesthésique local. Par l'instillation de quelques gouttes d'une solution à 2°/₀ dans l'oeil, il obtint presque immédiatement, chez l'animal mis en expérience, une anesthésie complète et très prolongée. Son application ne fut suivie ni de perte de substance, ni d'hyperémie. Aussi BUFFALINI croit il avoir trouvé dans la péronine un anesthésique local qui pourra peut-être détrôner la cocaïne.

De ce que tous ces composés benzoyliques se prêtent à la production de l'anesthésie locale, il ne faudrait pas conclure qu'en dehors de ce groupe on ne saurait trouver des anesthésiques locaux susceptibles d'applications thérapeutiques. La péronine doit certainement en partie ses propriétés anesthésiques locales à ce qu'elle dérive de la morphine, car je ne voudrais nullement dénier ces propriétés à cette dernière. Les deux derniers succédanés de la cocaïne démontrent d'ailleurs à toute évidence que le groupement benzoylique ne saurait accaparer cet honneur, ainsi que cela résulte encore de l'action physiologique de l'ecgonine elle-même. Les deux substances auxquelles je fais allusion sont *l'holocaïne* et *l'anésine.*

L'holocaïne occupe encore, au point de vue chimique une place voisine de celle de l'eucaïne; c'est une amidine et, pour préciser

davantage, c'est la paradioxy-éthényl-diphényl-amidine. Son origine et son mode de préparation (on la prépare au moyen de la phénacétine et de la paraphénétidine: TAUBER) montrent que nous avons affaire à une substance du groupe des antithermiques analgésiques. C'est un composé insoluble dans l'eau, mais par contre très soluble sous forme de chlorure, que l'on a surtout recommandé dans la pratique opthalmologique (CHEVALLIER), qui n'a pas d'action mydriatique (HEINZ), que l'on peut employer même dans les états inflammatoires de l'ocil (NATANSON, BOCK); sa toxicité est plus grande que celle de la cocaïne, et localement elle produit une sensation de brûlure et de piqûre (LOEWENSTAMM). L'holocaïne donnerait de bons résultats associée à la cocaïne (p. ex. 50 mgr. de cocaïne et 100 mgr, d'holocaïne pour 10 gr. d'eau: LAGRANGE et COSSE).

Le dernier succédané dont il me reste à vous parler n'a plus rien de commun avec le groupement benzoylique. Ce n'est ni un alcaloïde, ni une alkamine, ni une amidine, ni une phénétidine; c'est *l'acéton-chloroforme* ou alcool trichloropseudobutylique ou *anésine*, encore appelée *aneson*, qui pourrait remplacer avantageusement la cocaïne dans l'anesthésie suivant la méthode de SCHLEICH. L'anésine étant par nature un liquide de composition constante, ne doit pas être fraîchement préparée, ce qui constitue un avantage sérieux pour le praticien de campagne (VAMOZZY, GÖPPERT, MOSBACHER). L'avenir déciderade ce qu'il adviendra de tous ces succédanés.

Pour terminer je vous dirai encore quelques mots de la *gymnema sylvestre*, plante de la famille des asclépiadées. Bien que je puisse difficilement la ranger parmi les neurotiques périphériques paralysants et bien que l'acide extrait de ce simple ne possède pas la moindre parenté chimique avec la cocaïne, elle présente avec celle-ci une analogie remarquable au point de vue de son action sur l'organe du goût. Aux Indes le gymnema sylvestre s'emploie en applications locales sur les morsures de serpent. Les recherches de SHORE, HOFFMAN et BUNTZEL, etc. ont montré que les feuilles de gymnema ou l'acide qu'elles contiennent, mis sur la langue, affaiblissent, pour un temps assez long, d'abord le goût pour les substances sucrées, puis pour les substances amères; tout comme la cocaïne encore, l'acide extrait du gymnema supprime les sensations gustatives spéciales que le courant galvanique produit à la fermeture et à l'ouverture de la cathode et de l'anode OEFELE, TOMASINI et ROSSI, auraient employé avec succès l'acide du gymnema (en solution à $1^0/_0$) — qui d'ailleurs paraît assez inoffensif et possède les caractères chimiques d'un glycoside, comme l'acide chrysophanique — dans la paragueusie et dans les hallucinations du goût, ainsi que pour combattre l'anorexie.

Je crois pouvoir douter que jamais cette plante et d'autres du même genre telles que le bumelea dulcifica (Soudan), l'enodyctum glutinosum (Yerba santa) et le phaginium Daniëlle (Afrique occidentale) puissent jamais jouer sous ce rapport un rôle important.

F. a. β. En opposition avec les névrotiques périphériques paralysants se trouvent les NÉVROTIQUES PÉRIPHÉRIQUES EXCITANTS, c.-à-d. les antagonistes du groupe du curare, des groupes de la vératrine, de l'atropine, de la cocaïne. Seuls les névrotiques périphériques excitants qu'on peut faire valoir à un degré plus ou moins grand comme antagonistes du groupe de l'atropine sont utilisés et utilisables en thérapeutique. A cette catégorie appartiennent, pour ne pas parler d'alcaloïdes artificiels comme l'oxaléthyline, la *spartéine*, la *nicotine*, la *pilocarpine*, la *muscarine* et la *physostigmine.* Tous ces alcaloïdes produisent le myosis, excitent les sécrétions, excitent les terminaisons intracardiaques du vague et contractent les fibres musculaires lisses. Nous avons déjà traité de la spartéine à propos des cardiotoniques faux (III, p. 52) et de la pilocarpine à propos des diaphorétiques (III, p. 237, et il ne nous reste donc à étudier comme névrotiques périphériques excitants que la nicotine et la physostigmine; en effet la muscarine, malgré son importance au point de vue physiologique et son effet cardiaque bien circonscrit, ne s'emploie pas en thérapeutique.

F. a. β. 1. *Les Feuilles de tabac* et la *nicotine* n'appartiennent plus à notre arsenal thérapeutique officiel. N'attendez d'ailleurs pas de moi que je les remette à la place dont des hommes comme DE HAEN et SYDENHAM les jugeaient dignes. Récemment encore, chose superflue, STADELMANN a constaté la contre-indication (mettez le danger) de la nicotine dans les affections cardiaques. Je n'oserais pas souscrire à la recommandation du tabac, jadis fort vanté comme antitétanique et antispasmodique, contre la coqueluche, le hoquet, etc. (HIGGINBOTHAM). On peut considérer comme tombé aujourd'hui en désuétude l'insufflation de fumée de tabac dans l'intestin ou l'application sous forme de lavement de l'infusion de tabac, telles que les recommandait encore vers le milieu de ce siècle mon professeur C. B. TILANUS, dans les cas de hernie étranglée, d'ileus ou d'invagination, où on ne pouvait ou bien l'on ne voulait recourir à l'opération. Dans de pareils cas c'est en effet le couteau du chirurgien qui constitue le remède relativement le moins dangereux et le plus efficace. Il n'en reste pas moins vrai que parmi les agents chimiques à action générale, capables d'exagérer la péristaltique et la sécrétion intestinale, la nicotine peut passer comme *princeps inter pares.* Elle

appartient à la même souche que la pilocarpine, mais elle excite beaucoup plus vivement que ce dernier alcaloïde la muqueuse du tractus intestinal, les fibres musculaires de l'estomac (SCHÜTZ), de l'intestin et les appareils ganglionnaires que renferme ce dernier (III, 230—233). Il est incontestable que la nicotine provoque une défécation facile et abondante. C'est ce qu'attesteront beaucoup de gens qui le matin avant le déjeuner fument la pipe ou le cigare. Mais sous ce rapport encore le tabac a été remplacé dans l'arsenal thérapeutique par des moyens plus nouveaux. Ce n'est guère qu'en faveur de l'usage externe des savons de tabac contre la gale, etc. qu'on a rompu dans ces derniers temps encore une lance (TAENZER, MARCUSE). MERCK a même préparé un salicylate de nicotine, auquel on a donné le nom *d'eudermol*. HEIMANN a étudié ce produit et WOLTERS l'a préconisé contre la gale commeun agent spécifique sous forme d'onguent 0.1°/₀.

Mais si le pharmacothérapeute moderne n'a que peu de motifs pour étudier le tabac et la nicotine, le médecin praticien doit parfaitement connaître les symptômes de l'intoxication aiguë et chronique par la nicotine et être bien au courant de la toxicologie du tabac et de la nicotine. Il doit savoir que quand l'homme fume des cigares, des cigarettes, des pipes, quand il chique du tabac, la nicotine constitue le seul agent toxique actif (VAS); il doit savoir que l'oxyde de carbone, qui fut déjà trouvé par ZEISE (1843) dans la fumée de tabac, et que FOKKER y décela plus tard par des réactifs d'une grande précision, passe, quand on fume, dans le sang en *si faible quantité*, qu'il ne peut provoquer aucun effet désagréable, disons qu'il ne provoque aucun symptôme toxique (WAHL): il doit savoir que les sels de potasse, qui se rencontrent aussi dans la fumée de tabac (SANDERS), sont sans influence sur l'effet final de fumer. Il doit savoir que la nicotine se laisse aisément extraire du tabac et qu'elle s'absorbe avec une non moindre facilité; que le fait de recouvrir la peau de feuilles de tabac (comme l'attestent tant d'histoires de contrebandiers) peut provoquer l'empoisonnement et la mort *et qu'il ne peut donc pas user de trop de prudence dans l'emploi des savons de tabac et d'eudermol comme moyens antigaleux;* il doit savoir que la nicotine constitue un alcaloïde dépourvu d'oxygène, liquide, à réaction fortement alcaline, qu'elle possède des propriétés irritantes locales énergiques en même temps qu'une action générale très toxique se manifestant sur les nerfs et les appareils nerveux périphériques aussi bien que sur le système nerveux central. Il doit surtout, vu l'extension encore toujours progressive de l'habitude de fumer (en Angleterre chaque habitant utilisait en 1863 1,19 lb. et en 1893 1,61 lb.), avoir toujours bien présents à l'esprit les symptômes du nicotinisme chronique. Nous

citerons *le trouble spécifique de la vue et de l'oeil*, dont le paradigme physiologique ne siège pas seulement dans l'influence de la nicotine sur la pupille, mais surtout dans la paralysie des mouvements conjugués des yeux (Högyes) etc.; *l'angionévrose de la face* accompagnée *de bourdonnements d'oreille*, le *vertige des fumeurs* (Cersoij, Decaisne); *l'angine de poitrine* (Collas), les *troubles respiratoires*, qui se caractérisent par une respiration irrégulière, profonde, (Morrow) et dont les raisons physiologiques se retrouvent en partie dans la sensibilité des fibres musculaires lisses de la paroi artérielle (la nicotine est un des angiotoniques les plus énergiques), en partie dans la sensibilité des centres corticaux et du centre respiratoire (Winterberg). Notre compatriote Leonidas van Praag a le premier attiré l'attention sur les modifications que produit la nicotine sur la respiration); les *palpitations de coeur* et les *pulsations cardiaques irrégulières*, *l'endartérite précoce*, les *troubles gastriques* et les *altérations profondes*, *tant nutritives que fonctionnelles*, *du système nerveux central*, accès épileptiformes, paralysie générale, perte de mémoire, dont le paradigme physiologique fut étudié, entre autres, par Vas. Ce dernier, dans ses expériences relatives à l'intoxication nicotinique chronique chez les animaux constata la diminution de l'hémoglobine et du nombre des globules rouges (oligochromémie et oligocythémie) et vit surgir la leucocytose, et à l'autopsie il trouva la dégénérescence des cellules de la corne antérieure, surtout au point de vue de la chromatine. En un mot les symptômes de l'intoxication nicotinique chronique, aussi bien chacun isolément que le syndrome d'ensemble, doivent être si bien connus du praticien que le diagnostic de la cause morbide ne puisse lui échapper. Et dans le traitement de cette cause morbide et dans la suppression du tabac il devra procéder lentement et prudemment; il devra en effet tenir compte de l'individu et de l'intensité de l'empoisonuement, mais aussi du fait incontestable que fumer ne constitue pas seulement un passe-temps, mais un vrai excitant, qui relève l'homme et stimule son activité (Giacchi), un excitant qui, comme tous les autres excitants, est pour certains individus absolument superflu et pour d'autres nuisibles, mais dont la suppression totale dans la vie sociale entraînerait nécessairement un abaissement de l'énergie physique et psychique.

Il ne nous reste donc plus à étudier que la physostigmine ou ésérine et la fève de Calabar.

F. a. β. II. La physostigmine est l'alcaloïde retiré de la *semence de physostigma* (Légumineuses). La fève de Calabar est un *ordeal beau*, un plat divin pour les nègres du Golfe de Guinée et de la côte occidentale de l'Afrique du Sud. Ce plat dans la langue indigène s'appelle *éseré*. De là le nom *d'ésérine* que Jobst et Hessic ont

donné originairement à la physostigmine. HARNACK admet que dans la graine il existe un second alcaloïde, la *calabarine*, qui aurait une action tétanisante semblable à celle de la strychnine. Il y a toutefois lieu de se demander si le calabarine de HARNACK est un alcaloïde essentiel ou bien un produit de décomposition de la physostigmine. La physostigmine, en effet, est très instable. Elle se décompose très vite en partie en un alcaloïde physiologiquement inactif, qui garde toutes les propriétés chimiques. Mais les fèves de Calabar paraissent sûrement renfermer encore un autre alcaloïde préformé, *l'éséridine*, qui possède tous les attributs de l'ésérine à un degré très mitigé (EBER, SCHWEDER).

Il n'existe pas un seul névrotique périphérique excitant vis-à-vis duquel les parties situées le plus périphériquement se montrent aussi sensibles qui vis-à-vis de la physostigmine. Le rétrécissement qu'elle provoque et qui s'accompagne d'un spasme de l'accommodation et d'une diminution de la pression intraoculaire (la pression serait au début augmentée, GRASER) doit être attribué à l'irritation des fibres musculaires lisses de l'iris. La physostigmine paraît d'ailleurs provoquer une irritation musculaire si forte qu'elle empêche d'une façon absolue la mydriase atropinique. Et l'on ne s'étonnera donc pas d'apprendre que de très fortes doses peuvent surexciter jusqu'à produire la paralysie des muscles iriens. Aussi a-t-on observé dans les cas d'empoisonnement par la physostigmine chez l'homme le myosis avec fixité complète de la pupille (LEIBHOLZ), de même que chez le pigeon la nicotine provoque, après une courte période de myosis, de la mydriase avec pupille complètement immobile (H. MEYER).

Dans le *coeur* c'est le *muscle* lui-même dont l'excitation fait battre lentement et finalement arrête l'organe atropinisé et privé ainsi de l'action inhibitrice. Cet effet se manifeste surtout clairement chez la grenouille, et l'on peut le distinguer nettement de l'effet des trois autres alcaloïdes à action en apparence analogue, qui ralentissent également la fréquence du coeur et l'arrêtent en diastole. L'arrêt du coeur produit par la nicotine ou la pilocarpine disparaît par l'emploi de l'atropine, tout comme l'arrêt par la muscarine, et la physostigmine seule provoque le ralentissement des pulsations et l'arrêt définitif du coeur atropinisé. D'après des principes que nous avons déjà exposés, on admet que la nicotine et la pilocarpine agissent électivement sur les terminaisons périphériques du vague qui passent dans le coeur jusqu'aux cellules ganglionnaires; la muscarine agit sur les appareils ganglionnaires du sillon atrioventriculaire eux-mêmes; la physostigmine agit à son tour sur le muscle cardiaque proprement dit (III, 240). *Toutes les fibres musculaires lisses et striées* réagissent d'ailleurs chez la

grenouille à l'action de la physostigmine, qui augmente leur irritabilité (KOBERT). Chez les mammifères ce sont surtout les fibres musculaires lisses qui réagissent aisément et intensément vis-à-vis de la physostigmine, entre autres l'estomac, l'intestin, l'utérus, la paroi vasculaire. Quant à l'influence de l'irritation des capsules surrénales sur les fibres intestinales contractées par la physostigmine, JACOBI a démontré que la dite irritation peut arrêter l'effet de la physostigmine aussi longtemps que les muscles intestinaux n'ont pas subi une contraction convulsive. Mais si les muscles intestinaux réagissent vis-à-vis de la physostigmine par un véritable état convulsif, l'action inhibitrice produite par l'irritation des capsules ne parvient plus à se manifester.

Dans les *glandes* ce sont encore une fois les *éléments glandulaires eux-mêmes* qui subissent l'irritation de la part de l'alcaloïde. Quand la sécrétion glandulaire est arrêtée par l'atropine, la physostigmine la remet à nouveau en marche. Même la sécrétion de suc pancréatique, qui de l'avis de PAWLOW et GOTTLIEB ne s'abaisse pas sous l'influence de l'atropine, subit l'action de la physostigmine.

Il est évident que la physostigmine *agit également sur le système nerveux central*. Mais il est digne de remarque que le système nerveux central manifeste une dépression incontestable sous l'influence des mêmes doses qui sont nettement excitantes pour les appareils périphériques se trouvant sous l'influenc directe du système nerveux. On constate entre autres une diminution notable de l'excitabilité réflexe. Ce fait est d'autant plus digne d'attention que nous n'avons pas oublié que le cerveau et la moelle, mais surtout le cerveau, éprouvent de l'excitation de la part de doses d'agents chimiques, comme l'atropine et la cocaïne, qui paralysent ces mêmes appareils périphériques dont il est ici question. Je ne tenterai ni d'analyser ni d'interpréter cette contradiction entre les centres et la périphérie et je me contenterai de faire remarquer que les contractions musculaires fibrillaires et ondulatoires, qu'on observe quelquefois dans l'empoisonnement par la physostigmine, n'ont pas une origine centrale, mais qu'elles doivent être attribuées, d'après TURTSCHANINOW, à une irritation toxique des terminaisons motrices intramusculaires (ou des muscles eux-mêmes ?). nous signalerons également, comme ayant une relation avec ce que nous avons dit précédemment, le parallélisme entre les *altérations* des fonctions cérébrales et celles du *système respiratoire*. L'atropine et la cocaïne entraînent de la manie et des hallucinations; elles stimulent la respiration et en augmentent la fréquence; la physostigmine et la nicotine au contraire dépriment le cerveau et ralentissent la respiration. *La physostigmine tue* l'homme et l'animal par arrêt de la respiration, sans aucune accélération préalable.

Usage thérapeutique. La physostigmine ou ésérine est le myotique par excellence, qu'on emploie surtout, sur le recommandation de VON GRAEFE, dans le traitement du glaucome pour diminuer la pression intraoculaire. On l'a en outre recommandée pour d'autres indications thérapeutiques: en oculistique dans le traitement des ulcères de la cornée (EHRENTHALLER); en médecine interne comme sédatif dans le chorée, l'épilepsie, et d'autres états hyperkinétiques (RIESS, REISS). Mais il n'a guère obtenu de vogue que comme remède contre le glaucome et comme antagoniste dans l'empoisonnement par l'atropine, etc. Il en est de même de l'extrait de calabar, vanté jadis contre la constipation chronique (SCHAFFER), que notre Pharmacopée a recueilli sous le nom d'extractum physostigmatis et qui déjà après dix ans est tombé dans l'oubli.

Modes d'administration et doses. Les combinaisons de physostigmine (ésérine) ont une composition très instable, surtout en solution. Le produit originairement blanc devient rouge (rubésérine). Le salicylate de physostigmine est le plus stable. C'est pourquoi notre Pharmacopée a reconnu ce sel comme officinal. Et cependant les solutions aqueuses de salicylate d'ésérine, seul mode d'administration possible, ne tardent pas non plus à se décomposer. On a donc inventé toute espèce de méthodes pour conserver et stériliser ces solutions et pour empêcher l'effet irritant, produit par leur instillation, qui certes n'est pas indifférent au point de vue du résultat final. SABBATANI conseille de stériliser les solutions de salicylate d'ésérine dans l'eau chargée de CO_2 et de les délivrer dans de petits tubes de verre fermés à la lampe au gaz. HALLAUER prétend arrêter la décomposition par l'acide borique et sulfureux. Le remède que les vétérinaires prescrivent aux chevaux et qui leur rend de grands services dans la constipation, l'atonie intestinale, etc. de ces animaux, le sulfate de physostigmine, paraît plus stable que le salicylate et deviendra probablement le médicament de l'avenir.

L'oculiste utilise pour l'usage externe une solution de 2—50 mgr. de salicylate de physostigmine dans 10 c.c. d'eau en collyre. Notre Pharmacopêe tolère pour l'usage interne une dose maximale de 1 mgr. par prise et de 3 mgr. par jour, en d'autres mots on commencera en règle générale par une dose de $^1/_2$ mgr. par prise et de 1 mgr. par jour. Pour l'extrait de calabar (extr. physostigmatis) (qu'on peut employer aussi à l'extérieur en solution glycérinique 1 : 15) notre Pharmacopée indique 20 mgr. par dose. 60 mgr. par jour. On commencera par 5 mgr. au maximum.

QUATRE-VINGT ET UNIÈME CONFÉRENCE.

Névrotiques spinaux excitants.

Paraphrase des névrotiques spinaux excitants ou myélotoniques.

F. b. I. *Semences de Strychnos.* Constitution chimique de la strychnine. Différences entre la brucine (diméthoxyl-strychnine) et la strychnine. Différence de sensibilité vis-à-vis de la strychnine. *Action physiologique.* Pas d'autre action élémentaire ni locale que la saveur amère. Modification subie par la strychnine dans l'organisme. Augmentation de l'excitabilité réflexe vis-à-vis des irritants mécaniques, progressant de haut en bas. Dépression de l'irritabilité réflexe vis-à-vis des irritants chimiques. Action curarique des fortes doses. Doses fortes administrées au mammifère par injection intraveineuse (Richet). Strychnine et oxygène. Excitation du centre vaso-moteur, du centre respiratoire et du centre du vague, indépendante de l'état convulsif. Sensibilité du cerveau vis-à-vis de la strychnine. Son action excitante sur l'odorat, le sens tactile, l'ouïe et la vue. Modification thermique produite par la strychnine ne consistant pas exclusivement dans l'élévation de température. Hypothèse de Harley. Influence de la strychnine sur les appareils périphériques. Empoisonnement par la strychnine et son traitement. Hydrate de chloral. Respiration artificielle et inhalations d'oxygène. Action cumulative. *Usage thérapeutique:* jadis employée fréquemment contre les paralysies centrales et périphériques, les intoxications, comme excitant de la respiration, dans l'ivresse et l'alcoolisme chronique. A ce moment seulement deux indications nettes comme amer et tonique, et dans l'amaurose et les troubles de la vue. *Modes d'administration et doses. Semences de strychnos ou noix vomique. Teinture de noix vomique. Extrait de noix vomique. Nitrate de strychnine.* Brucine, oxyéthylstrychnine, strychnine hydrogénée.

F. b. II. *Ammoniaque et ses combinaisons.* 1. *Ammoniaque liquide:* Forte action locale. *Usage thérapeutique interne* en solution diluée, comme *liqueur alcoolique ammoniacale anisée*, en combinaison avec le *laud. liq. de Sydenham.* Emploi thérapeutique externe comme olfactoire, comme irritant cutané sous forme de *Baume Opodeldoch liquide et solide*, en injection intraveineuse contre la morsure de serpent

F. b. II. 2. *Carbonate d'ammoniaque: Smelling-salts.* Usage interne dans les divers états de collapsus, dans les maladies de l'appareil respiratoire. Huile animale de Dippel. Esprit de corne de cerf. Esprit de corne de cerf succiné, méthylamine, triméthylamine. Transformation du carbonate d'ammoniaque et des sels organiques d'ammonium au sein de l'organisme en urée. L'action générale, après absorption de l'ammoniaque et de ses sels, prend elle part à l'effet thérapeutique?

Acétate d'ammoniaque contre le délire des buveurs et la scarlatine. Citrate d'ammoniaque contre le diabète. Chlorure ammonique. Intoxication subaiguë par le chlorure d'ammonium est une intoxication acide, d'après Pohl et Münzer.

Névrotiques spinaux. Le second groupe principal des névrotiques, celui des névrotiques spinaux, est à l'ordre du jour de cette

conférence. Vous le savez, nous ne rangeons, parmi les agents chimiques qui influencent la moelle épinière et allongée, dans notre schéma pharmacothérapeutique que ceux vis-à-vis desquels les parties importantes du système nerveux central réagissent par une suractivité fonctionnelle, c.-à-d. les spinaux excitants (myélotoniques). Les névrotiques spinaux déprimants (myéloplégiques) ne forment pas de groupe spécial dans notre schéma, parce qu'à côté de leur action déprimante sur la moelle ils développent le même effet sur le cerveau et qu'il devient donc plus rationnel de les ranger parmi les encéphaliques. N'allez pas conclure de ce fait que le cerveau est insensible vis-à-vis des spinaux excitants. Le contraire est vrai. Même l'effet thérapeutique final que nous cherchons à obtenir par l'emploi des névrotiques spinaux excitants

ne s'obtient probablement par sans l'intervention du cerveau. Qui nous dit que l'augmentation de l'excitabilité réflexe, la suractivité cardiaque et la surtension sanguine, que nous obtenons par la voie d'absorption à la suite de l'administration des agents chimiques, ne sont pas des conséquences secondaires de modifications fonctionnelles produites par les agents chimiques sur des parties déterminées de l'écorce cérébrale et d'autres parties de l'encéphale? Qui nous dit que ces soi-disant centres automatiques de la moelle allongée ne sont pas plutôt des points de jonction — junctions — où les trains se croisent que des stations autonomes de direction et de régulation? Mais toute subdivision systématique est un pis-aller. Et quand dans notre schéma pharmacothérapeutique nous conservons les spinaux excitants comme un groupe spécial, ce n'est pas que nous voulions faire une profession de foi physiologique, mais nous n'avons en ce faisant en vue que de faciliter le chemin à la pharmacothérapie en nous ralliant à la subdivision anatomique du système nerveux. Et en effet le chemin pharmacothérapeutique est déjà assez difficile; non seulement parce que le résultat thérapeutique final ne s'obtient que quand l'irritant chimique provoque la surexcitation, mais parce que les irritations périphériques qui partent du lieu d'administration peuvent aussi contribuer à ce résultat final, parce que, en d'autres mots, des effets purement locaux peuvent jouer un rôle important à côté de l'action générale; enfin parce que nos connaissances relatives aux altérations pathologiques et aux variations individuelles, capables de baser l'effet favorable à obtenir par les spinaux excitants sur des fondements rationnels, offrent encore tant de lacunes que, là où il s'agit du système nerveux central encore plus qu'ailleurs, on peut appliquer à la thérapeutique le mot de Goethe: „was man nicht weiss, dass eben brauchte man, und wass man weiss, kann man nicht brauchen".

Les deux remèdes, qui appartiennent à ce groupe, sont la *semence de strychnos ou noix vomique* et les sels d'ammoniaque.

F. b. I. Semence de strychnos ou noix vomique. La semence de strychnos (appelée jadis noix vomique) provenant de strychnos nux vomica (fam. des loganiacées) renferme deux alcaloïdes, la *strychnine* et la *brucine*, qui se trouvent probablement combinés à un acide tannique spécial, *l'acide igasurique.* Les noix vomiques, inconnues entièrement des grecs et des romains, introduites d'après quelques auteurs dans l'arsenal thérapeutique par les arabes, n'ont guère acquis d'importance en Europe comme produits végétaux des tropiques qu'au 15me et 16me siècles. On les utilisa contre diverses maladies (Murray), mais plus encore pour détruire des animaux nuisibles et on les considéra comme des poisons violents. La médecine ne sut guère les mettre à profit que depuis que Pelletier et Caventou isolèrent de la noix vomique la strychnine et que Magendie, entre autres, en établit exactement par une série d'expériences l'action physiologique. Nous connaissons depuis longtemps la formule empirique $C_{21} H_{22} N_2 O_2$ de la strychnine, mais il n'en est pas de même de la vraie formule constitutive, qu'on peut probablement écrire en partie comme suit : $C_{15} H_{17} N_2 O_2 - C_2 H_5$. Il résulte en effet des nombreuses recherches de Tafel et d'autres que les produits de décomposition non oxydés et de la strychnine (la strychnoline et la dihydrostrychnoline) ne possèdent pas d'action convulsivante et que l'alcaloïde lui-même est constitué d'un grand nombre de groupes circulaires, s'emboitant les uns dans les autres, qui sont en grande partie hydrogénés, et qui ont des relations avec le groupe du pipéridon (oxypipéridine). Comparativement à la strychnine la brucine : $C_{23} H_{26} N_2 O_4$ doit être considérée comme le dérivé diméthoxylique de la strychnine : $C_{15} H_{17} N_2 O_2 - C_6 H_3 (OCH_3)_2$.

La brucine et la strychnine se ressemblent au point de vue de leur action physiologique, mais ces corps ne sont absolument pas identiques. La brucine, qui a une saveur doublement amère de celle de la quinine et vingt fois aussi amère que celle de la bile, est beaucoup moins toxique. La dose tétanisante de ce corps, même chez la souris, est 141 fois plus grande que celle de la strychnine (Reichert). La brucine agit beaucoup plus activement sur la périphérie; elle ne provoque même chez certains animaux (rana esculenta p. e.) pas le moindre tétanos.

La strychnine est un des alcaloïdes les plus intéressants pour les physiologistes et les toxicologistes. La différence, déjà connue depuis trois siècles, dans la sensibilité des divers animaux et des espèces animales vis-à-vis de la noix vomique (les grenouilles y sont très sensibles, les oiseaux fort peu, les coléoptères, par ex. epicantia

ruficeps le sont si peu que dans leurs excréments et leur corps on rencontre de la strychnine: GRONEMANN, VAN HASSELT); la différence de sensibilité d'un seul et même animal vis-à-vis de la strychnine d'après l'âge de cet animal (FALCK I, p. 138) ou d'après qu'on l'administre à l'intérieur ou par la voie sous-cutanée (SELHEIM, KNOKE) (ainsi les lapins supportent par la voie gastrique 8 à 9 fois plus de strychnine que par la voie sous-cutanée; on peut difficilement intoxiquer les oiseaux par de fortes doses administrées à l'intérieur, tandis qu'on les empoisonne facilement par la voie hypodermique (FALCK); la question de savoir si toutes les parties de la moelle sont impressionnées parallèlement avec la même intensité ou si la paralysie produite par les hautes doses de strychnine n'est pas seulement d'origine centrale mais aussi périphérique; le rapport entre les convulsions strychniques comme manifestation des contractures musculaires tétaniques d'une part et la température, la pression sanguine et la respiration d'autre part, voilà autant de problèmes, dont une solution rationnelle jettera aussi de la lumière sur des territoires connexes. La strychnine et la noix vomique n'ont, à mon avis, qu'une importance thérapeutique secondaire. Mais n'anticipons pas et exposons d'abord brièvement l'action physiologique.

Action physiologique. Les sels de strychnine sont extrêmement solubles. Leurs solutions diffusent rapidement et facilement et ne développent pas d'effets généraux élémentaires, comme par ex. les sels de cocaïne, effets qui sembleraient légitimer le nom de poisons protoplasmiques. Les microbes de la putréfaction se développent aisément dans les solutions de strychnine et vice versa la strychnine s'oppose très longtemps à la putréfaction (BENDA, IPSEN). La strychnine est légèrement toxique pour les infusoires et les diatomées, fortement toxique pour le frai de grenouille; ses sels arrêtent certains processus de fermentation (peptonisation, fermentation lactique), tandis qu'ils influencent à peine d'autres de ces processus. Les effets élémentaires déjà prouvent que la strychnine est un remède à pouvoir fortement électif.

Les effets locaux des solutions de strychnine se bornent à une *saveur amère intense.* Cette saveur amère en fait des amers quand on les donne par l'estomac. Les solutions de strychnine comme telles ne possèdent pas d'autres effets locaux.

Les opinions ne sont pas fixées sur le sort que subit la strychnine dans l'organisme. On ne peut guère mettre en doute la transformation de la strychnine au niveau de l'estomac et de l'intestin en une combinaison peu ou pas toxique. Le fait que les lapins et les oiseaux supportent de si fortes doses prises à l'intérieur (dans des expériences de MOLTZER 200 mgr. même après un séjour de

plusieurs heures dans l'estomac dont on avait lié le pylore ne produisirent pas de tétanos) ce fait ne doit pas seulement être attribué à la diminution ou limitation de l'absorption ou à la fixation par le foie, malgré que ce dernier organe remplisse aussi parfaitement vis-à-vis de ce poison son rôle de barrière (Roger). Falck, en effet, a démontré clairement cette transformation chez les oiseaux, malgré qu'il ne put fixer la nature des produits ultimes, que notre Plugge a également essayé en vain de découvrir. Nous voyons donc ici se reproduire des processus tels que nous les avons décrits à propos du curare. La strychnine subit aussi probablement dans le sang des modifications, mais une partie du poison y échappe et s'élimine surtout par le rein. Ipsen et Kratter croient que cette partie s'élimine comme telle et relativement promptement, de sorte que l'élimination commence déjà $^1/_2$ à 1 heure après l'ingestion et dure au maximum 48 heures.

Parmi les effets généraux il nous faut signaler d'abord l'action *tétanisante*. La strychnine est l'alcaloïde tétanisant par excellence, qui, comme l'a surtout bien démontré van Deen, exagère la réflexibilité de la moelle et provoque le tétanos sous l'influence de la moindre irritation cutanée. Si l'on laisse au repos absolu une grenouille à laquelle on a injecté une faible dose de strychnine, si l'on fait régner dans la chambre un silence profond, comme s'il s'agissait d'une chambre de malade, on observe à peine quelque changement. La même chose s'applique aux mammifères, mais il est plus difficile dans l'espèce de supprimer toutes les irritations du monde extérieur.

L'observation recueillie il y a déjà plusieurs années par Schiff, d'après laquelle *l'exagération de la réflexibilité du système nerveux central se propage régulièrement de haut en bas*, ressort également des expériences de Girard. Quand, chez la grenouille, les circonstances sont favorables, les muscles de la tête et des extrémités supérieures entrent plus tôt en tétanos que ceux des extrémités inférieures et l'on peut de ce résultat rapprocher le fait que, dans la série d'auto-expériences instituées par les étudiants de Schultze au moyen de la teinture de noix vomique, tous éprouvèrent de la douleur et de la raideur dans les membres supérieurs alors que les membres inférieurs restèrent indemnes (Forster). J'ai déjà fait ressortir plus haut que *l'augmentation de l'excitabilité réflexe est surtout manifeste pour les irritants mécaniques*. Les mouvements de l'air, les sons forts, les secousses, l'attouchement léger ou rude provoquent aisément un accès convulsif, plus aisément même que les *irritants électriques ou thermiques*. Mais il n'existe pas et l'on rend à mon avis trop peu compte de ce fait — *il n'existe pas d'exagération de l'excitabilité réflexe vis-à-vis de l'irritant chimique*. Au contraire. Les

expériences minutieuses de Schlick ont prouvé que le temps de la réaction provoquée par les excitants chimiques (acides, ammoniaque, fortes solutions salines) augmente notablement sous l'influence de la strychnine et que même il s'allonge infiniment, c.-à-d. que la strychnine abaisse et fait disparaître l'excitabilité provoquée par les irritants chimiques. Ajoutez à cela que l'excitation mécanique, après intoxication par la strychnine, de la muqueuse du tractus intestinal, innervée par le sympathique, ne produit qu'une contraction musculaire à l'endroit excité et absolument pas de tétanos, tandis qu'une grenouille normale réagit manifestement vis-à-vis d'un pareil excitant par un mouvement énergique des extrémités (Pickford), et vous devrez admettre avec Poulsson et d'autres que déjà dès le début certains territoires du système nerveux central sont paralysés par la strychnine, c.-à-d. qu'ils ont perdu leur conductibilité.

Sous l'influence de très fortes doses les symptômes de paralysie ne tardent pas à se produire. La paralysie, du moins chez la grenouille, n'arrive pas par épuisement. La grenouille peut durant plusieurs jours présenter à un très haut degré les crampes strychniniques, sans s'épuiser (Poulsson, Harnack). La paralysie est l'effet des fortes doses comme telles et consiste *dans une akinésie des terminaisons des nerfs moteurs* (J. Müller, Matteuci, Martin-Magron et Buisson, Richet), qui fait ressembler la strychnine au curare La ressemblance est frappante. Vous constatez que chez cette grenouille empoisonnée par une forte dose de strychnine l'irritation du nerf sciatique est incapable de produire le moindre mouvement dans les muscles de la jambe, alors que les muscles se contractent encore parfaitement en cas d'excitation directe. On ne peut admettre que la paralysie soit exclusivement d'origine périphérique et Poulsson est certes dans le vrai quand il prétend que le système nerveux central et notamment la moelle participent à cette paralysie et quand il rappelle encore une fois que ce qui, en fait de strychnine, est vrai pour l'un animal ne l'est pas pour l'autre. On constate par ex. à peine ou pas l'influence curarisante des fortes doses chez la rana temporaria, tandis qu'elle est manifeste chez la rana esculenta. La rana temporaria réagit à son tour par un tétanos vis-à-vis de la brucine, qui a un effet plutôt périphérique que central, tandis que la rana esculenta ne montre aucune réaction.

Mais chez les mammifères et chez l'homme la paralysie des appareils nerveux périphériques sous l'influence de fortes doses parait jouer un important rôle dans l'interprétation des célèbres expériences de Richet. Cet auteur parvint notamment à maintenir en vie des chiens empoisonnés par des doses très fortes, même

mortelles, moyennant de recourir à la *respiration* artificielle aussitôt que possible après le début des symptômes d'empoisonnement. Il compare l'action salutaire obtenue dans l'espèce à celle qu'on obtient dans l'empoisonnement par le curare. Grâce à la respiration artificielle l'élimination des grandes quantités de strychnine pourrait chez l'animal totalement paralysé s'opérer sans encombre, tandis que les convulsions incessantes, provoquées par les faibles doses conduiraient à la surcharge du sang en anhydride carbonique, à l'anoxyémie, à l'épuisement, et arrêteraient l'élimination. Mais il y a lieu de se demander si, vu les expériences récentes d'OSTERWALD, cette interprétation peut encore se maintenir. Le doute est permis, non seulement parce que l'on obtint les meilleurs résultats de la respiration artificielle dans les expériences où la strychnine fut administrée par la voie intraveineuse, dans lesquelles donc on n'avait plus affaire à l'absorption, mais exclusivement à l'élimination (Comp. I, 103. III, 116, 347), mais encore parce qu' OSTERWALD a démontré d'une façon péremptoire que *l'influence heureuse de la respiration artificielle* consécutivement à l'empoisonnement par la strychnine, comme le prouva déjà RICHTER (1862), se montre *quels que soient les doses ou le mode d'administration*, et repose simplement sur l'apport plus actif d'oxygène. Si l'on fait respirer aux animaux en expérience, après injection sous-cutanée de strychnine, de l'oxygène pur, ils supportent les doses mortelles pour un animal respirant de l'air ordinaire et le tableau de l'intoxication prend un caractère très mitigé. J'ai appelé les expériences d'OSTERWALD convaincantes, parce qu'il institue toujours deux expériences avec le même animal, l'une dans l'air ordinaire, l'autre dans l'oxygène pur et chaque fois dans un ordre inverse, pour exclure l'influence de l'individualité, de l'âge, etc. L'influence favorable de la respiration artificielle n'a donc probablement rien à voir avec l'action curarisante des doses fortes, mais résulte d'un apport plus important d'O, dont l'importance repose sur la transformation de la strychnine en une combinaison peu ou pas toxique, conformément à ce que nous avons rapporté ci-dessus (p. 412).

L'irritation déterminée par la strychnine sur les centres de la moelle allongée est une irritation *directe* et non indirecte, c. à-d. qu'elle ne dépend pas des convulsions comme telles ni de la constriction vasculaire déterminée par celles-ci, ni de l'augmentation de la teneur du sang en CO_2. Même quand, par une administration préalable de curare, on a empêché toute convulsion, la strychnine n'en *irrite* pas moins *le centre vaso-moteur* et relève la pression sanguine (DENYS, MAYER). On observe aussi une *respiration plus rapide et plus forte* chez les animaux empoisonnées par la strychnine, dont

l'excitabilité réflexe a été réduite au minimum par l'administration de chloral. Et parmi les alcaloïdes qui irritent les centres respiratoires (atropine, cocaïne, strychnine), cette dernière n'est pas il est vrai le plus énergique, mais du moins le plus sûr quant à la constance de l'activité (Wood et Cerna). La *fréquence du pouls* s'élève chez le mammifère sous l'influence de la strychnine, mais si en administrant au préalable ou simultanément le curare, l'on prévient les convulsions, on voit la fréquence du pouls s'abaisser (Nothnagel et Rossbach, Lahousse) et le pouls revêt l'allure caractéristique de celui produit par l'irritation du vague. Les centres du vague, de la respiration, et le centre vaso-moteur subissent donc de la part de la strychnine une action stimulante à l'égal de toute la moelle épinière.

Et le cerveau? Je ne me sens pas très porté pour des expériences comme celles de Harley, Biernacki, Houghton et Muirhead, dans lesquelles l'on applique directement en quelqu'endroit de l'écorce cérébrale mise à nu ou de la strychnine en poudre ou une solution de strychnine. Ces expériences, à mon avis, sont trop grossières pour qu'on puisse attacher de l'importance aux résultats qu'elles fournissent. Mais voici une grenouille non mutilée qui vient d'être empoisonnée tout à l'heure par une dose modérée de strychnine et dont l'excitabilité réflexe n'est pas exagérée. Je place très prudemment un petit papier sur la narine de l'animal. Une grenouille normale ne tolère pas la présence de ce papier et elle l'éloigne en un clin d'oeil de sa narine au moyen de sa patte antérieure. Quant à la grenouille strychninisée elle tolère volontiers la présence du papier (Biernacki). Le mouvement, qui entre ici en jeu, part manifestement du cerveau; on peut l'appeler à juste titre un mouvement psycho-moteur et son inhibition momentanée (dès que l'irritabilité réflexe est exagérée, il est évident que le petit papier ne reste pas en place) démontre un retard de la conductibilité à travers le cerveau, en d'autres mots une dépression du centre cérébral. Toutefois je n'attache pas à cette expérience, comme preuve de la sensibilité du cerveau vis-à-vis de la strychnine, autant d'importance qu'à l'observation de *l'acuité* spéciale *de la perception sensorielle* chez l'homme sous l'influence de la strychnine. Il est probable que tous les appareils sensoriels sans distinction, et en tout cas la *vue*, *l'ouie*, *le tact* et *l'odorat*, subissent une excitation de la part de la strychnine. Déjà en 1851 Fröhlich et Lichtenfels constatèrent, aussi bien après avoir fait renifler la strychnine qu'apres l'avoir donnée à l'intérieur, l'augmentation d'acuité de l'odorat. Le tact également, évalué au moyen du compas de Weber, se montra plus vif, sous l'influence de la strychnine, que normalement. Hagen signale l'exagération de l'acuité

auditive, mais on a surtout bien étudié et mis en relief l'influence de la strychnine sur l'appareil visuel (v. HIPPEL, COHN, DRESER). *La strychnine étend le champ visuel périphérique*, surtout pour la perception des couleurs, et elle augmente manifestement et durant un temps relativement prolongé (24 heures) la sensibilité de la rétine pour les excitations lumineuses faibles (DRESER). Vous comprendrez que cette action stimulante, vraîment excitante, ne se manifeste que sous l'influence des faibles doses. Dès que surviennent en effet les convulsions, on observe de telles modifications dans les mouvements d'association des yeux qu'il ne peut plus être question d'une amélioration de la vision (HÖGYES). Quelqu' intense que soit d'ailleurs l'intoxication, *elle ne provoque jamais comme telle ni la perte de la conscience ni des hallucinations*. Il est toutefois évident que quand au milieu des convulsions il se produit une issue fatale par asphyxie, on peut voir survenir la perte de la conscience.

On doit aussi considérer comme action centrale de la strychnine *l'augmentation de température qu'elle produit chez les mammifères*. Celle-ci peut être très forte chez le chien. Elle est peu marquée chez les herbivores. Mais chez les deux espèces elle n'est en tout cas que passagère et elle est suivie d'un second stade, celui de *l'abaissement de température*, qui chez les herbivores se montre plus importante que l'ascension thermique. KIONKA trouva chez le lapin durant l'intoxication par la strychnine la production de calorique aussi bien que la perte de calorique exagérées durant les deux stades (comparativement à l'état normal); mais dans le premier stade la production de calorique prédominait sur la perte, tandis que dans le second stade la perte dépassait la production. Il est difficile d'interpréter l'une et l'autre de ces manières d'être. On doit, dans l'espèce, me semble-t-il, tenir compte de la sensibilité différente des divers animaux vis-à-vis de la strychnine ainsi que de la différence de sensibilité des centres de régulation thermique des divers individus vis-à-vis des irritants chimiques. On doit naturellement aussi tenir note de la dilatation du système vasculaire périphérique et de l'augmentation de la perte de chaleur, qu'on devrait attribuer à une paralysie du centre vaso-moteur. Mais en tout cas les difficultés qui entourent l'interprétation ne nous autorisent pas à admettre l'hypothèse de HARLEY, comme le fait KIONKA. HARLEY croit que la strychnine s'opposerait à l'oxydation du sang et provoquerait ainsi les symptômes bien connus de l'anhématose; mais le fait que la grenouille à circulation saline artificielle se comporte vis-à-vis de la strychnine comme la grenouille normale prouve d'une façon incontestable l'inexactitude de cette hypothèse.

La strychnine augmente donc la sensibilité de tout le système

nerveux central. Sous son influence les excitations se transmettent plus facilement des voies sensibles sur les voies motrices, quoique certaines parties du système nerveux central se paralysent déjà sous l'effet de doses auxquelles la plus grande partie et notamment la moelle allongée et la moelle épinière réagissent par une exagération de la sensibilité réflexe. Notre alcaloïde paraît constituer aussi un excitant pour les appareils nerveux périphériques. Je n'ai pas ici en vue la dilatation de la pupille, la transpiration intense, l'augmentation de sécrétion urinaire accompagnée de ténesme, l'augmentation de l'appétit sexuel. Toutes ces modifications sont tributaires du système nerveux central. Mais j'ai en vue les fibres musculaires lisses du tractus intestinal (Schütz), des vaisseaux sanguins (Magendie et Vulpian), et l'augmentation de l'intensité et de la fréquence des pulsations du coeur de mammifère isolé et soumis à une circulation artificielle, fait si bien mis en relief par Hedbom.

L'affirmation de Werber que *l'intoxication* médicamenteuse par la noix vomique et la strychnine est plus fréquente que l'empoisonnement par d'autres voies n'est plus valable pour notre époque. Au contraire les „graines à souris" et les „vermicides" (mélanges de farine ou de froment, de noix vomique et parfois de bleu de Berlin) font encore toujours des victimes parmi d'autres espèces que les souris et la vermine. Je n'oserais me prononcer sur le point de savoir si la remarque de le Méhanté à propos des demoiselles allemandes, françaises, anglaises, qui veulent se suicider par dépit d'amour, est vraie, à savoir que les Françaises s'asphyxient le plus volontiers par l'oxyde de carbone, les Allemandes recourent à la pendaison pour se couper le fil de la vie, les miss anglaises au contraire emploient de préférence le vermicide de Battle ou de Buttler; mais il est un fait c'est que le pronostic de l'empoisonnement par la strychnine est extrêmement épineux, surtout parce que la terminaison dépend à un haut degré de l'individualité de l'intoxiqué. En effet la dose mortelle minime pour un adulte est de 32 mgr., tandis que dans d'autres cas on a vu survenir la guérison complète après usage de $^1/_2$ gr. et plus.

Dans l'empoisonnement par la noix vomique et la strychnine vous devrez avant tout tendre à éloigner le plus soigneusement possible *du patient toutes les causes d'excitation.* Vous lui procurerez un silence de mort, une chambre tout à fait obscure, une température constante, etc. Vous devrez en outre avoir toujours à la main tous les moyens de faire *la respiration artificielle*, pour le cas où l'action curarisante de la strychnine menacerait directement les muscles respiratoires et la vie. Puis pour diminuer l'exagération de l'excitabilité réflexe il y a lieu d'essayer *l'application de la*

chaleur (sous forme de sacs de caoutchouc remplis d'eau très chande) sur la colonne vertébrale. Ce traitement repose sur une expérience de KUNDE, vieille de 40 ans, qui constata chez le chat l'influence favorable d'une temperature élévée (40—45° C.) sur l'issue de l'intoxication par la strychnine. Mais nous vivons encore dans une période d'ignorance absolue relativement à l'influence de la température sur l'excitabilité réflexe de la moelle épinière, surtout par le fait qu'on a considéré ici les divers excitants comme appartenant à un type, une forme. Or les expériences de GOTCH et MACDONALD prouvent combien cette manière de voir est erronée. Ces auteurs virent, en chauffant à 30° C. la préparation neuro-musculaire de grenouille, l'irritabilité pour les courants induits d'ouverture et de fermeture s'élever tandis que l'irritabilité pour les excitants mécaniques et chimiques s'abaissait. Vous pouvez et vous devez encore recourir aux antidotes et aux antagonistes. En recourant à ce traitement vous pouvez hardiment écarter comme de simples curiosités des observations comme celle de RIENDERHOFF (qui, en expérimentant sur le chien et le lapin, constata une absorption plus lente de la strychnine prise à l'intérieur en administrant simultanément ou directement après de la graisse, de l'huile, de l'axonge (comp. CHAPUIS et SANTORI I, p. 103), ou celle de SCAFONE, qui, en injectant hypodermiquement une émulsion de levure de bière ordinaire concurremment avec la solution de strychnine, put empêcher l'empoisonnement. Vous devrez ici suivre en tout premier lieu les règles formulées par HUSEMANN dans ses belles études sur l'antagonisme et l'antidotisme. Vous y verrez que parmi tous les antidotes de la strychnine *l'hydrate de chloral avec son effet antagonistique*, qui déprime l'irritabilité réflexe, constitue le remède par excellence. On peut aussi recourir à l'alcool à hautes doses et à l'opium. Vous vous abstiendrez toutefois de l'emploi de la physostigmine, qui cependant abaisse si energiquement l'excitabilité des centres (HUSEMANN) parce qu'elle est beaucoup trop dangereuse. Même le permanganate de potasse, qu'on a tant vanté dans l'empoisonnement par les divers alcaloïdes (PARATORE), ne m'inspire que peu de confiance, (I, p. 379, II, 491, III, 182). Au contraire, je regarde comme très indiquées, sur la foi des expériences d'OSTERWALD, les inhalations *d'oxygène* contre l'empoisonnement par la strychnine (et aussi contre le tétanos).

Avant de passer à l'exposé de l'emploi thérapeutique de la strychnine et de la noix vomique, je dois encore dire un mot de leur *action* soidisant *cumulative*. Elle existe incontestablement à côté de l'accoutumance et parallèment à celle-ci (I p. 166). Elle est une vraie cumulation d'action, car il ne peut s'agir ici, grâce à leur grande diffusibilité, d'un ralentissement d'absorption des sels de

strychnine. On doit la considérer comme un vrai cumul ou sommation d'irritants, qui, à un moment donné, par suite de la continuation des faibles doses, donne lieu à l'éclosion d'un accès tétanique ou bien à des effets secondaires qui peuvent se manifester même durant deux à trois mois après la suspension de la strychnine sous forme d'accès convulsifs irréguliers (Lewin). Dans un cas publié par Darabseth, relatif à une intoxication par la strychnine, le patient souffrit durant plus de trois ans à certaines périodes de convulsions douloureuses de la face, des membres supérieurs et inférieurs et, malgré que cette observation puisse faire hausser les épaules par son invraisemblance, nous n'avons aucun motif pour la rejeter, d'autant qu'on peut admettre que le patient était essentiellement neurasthénique et qu'on peut rappeler à ce sujet le cas de ce chien sur lequel expérimenta v. d. Heide, qui des semaines après la suspension de la digitaline présentait encore de l'irrégularité des mouvements cardiaques.

Je ne parlerai pas du *diabète* ou *glycosurie strychnique*. Ce symptôme ne se produit que chez la grenouille et même seulement chez la grenouille d'hiver, qui a accumulé dans son foie de fortes proportions de glycogène.

Usage thérapeutique. Quand de 1830 à 1850 les physiologistes et toxicologistes, ayant à leur tête Magendie, eurent établi avec une rigueur croissante l'action physiologique de la noix vomique et de la strychnine et qu'on eut acquis de plus en plus la conviction que dans ce remède, employé exclusivement jusque là à détruire la vermine, on possédait un des réactifs les plus sûrs vis-à-vis des fonctions de la moelle et de tout le système nerveux central, on vit les médecins prescrire à l'envi le nouveau remède dans presque tous les cas de paralysie cérébrale et spinale, dans les paraplégies, les hémiplégies, les monoplégies, même dans la névrite périphérique et toxique s'accompagnant de symptômes paralytiques, et aussi dans les atonies des fibres musculaires lisses. Les meilleurs cliniciens de cette époque, Trousseau entre autres, vantèrent les brillants résultats obtenus par ce remède. Et aujourd'hui? Le nombre des indications de la strychnine que signale, p. e. en 1842, Riecke dans ses „Neuere Arzneimittel" s'est encore augmenté de quelques unités. On l'a recommandée dans la *paralysie postdiphtéritique* (Rosenzney, Crookes), dans la *chorée faciale* (Benedikt), et même dans le tétanos comme „vaccin chimique" (Peyraud). On l'a vantée, outre comme contrepoison dans l'intoxication par l'opium et la morphine, indication qui fut défendue encore récemment par Gibson et Stadler, comme antidote dans l'empoisonnement par le chloral, le chloroforme et les champignons (Königsdörfer), dans la morsure de serpent (Russel) et la morsure de

Tarantula (TAYLOR) et surtout dans l'alcoolisme chronique et la dipsomanie. On l'a vantée comme dessicant, antidiaphorétique, contre les sueurs nocturnes des phtisiques (BRUNTON), comme stimulant de la respiration et cardiotonique dans les maladies aiguës du poumon et l'insuffisance cardiaque (WEST—ROOSEVELT, WASHBURN, BRATFUTE, MAYO), et on l'a employée, prétend-on, avec succès, tant dans les vomissements par suite de faiblesse (SMITH) que dans la constipation des femmes enceintes (TALMACHOFF). La plupart de ces indications ont une teinte rationnelle. Il en est ainsi d'abord de l'indication comme antidote dans l'alcoolisme chronique et la dipsomanie, qui a été défendue par une série d'auteurs (TOLWINSKY, JARBSCHEWSKI, POMBRAK, BELDAN). Malheureusement l'affirmation purement empirique de RABOW: „Ein nennenswerther Erfolg wurde in keinem Falle erzielt", a annihilé cette indication. Puis la proposition, faite par LAUDER BRUNTON en 1881, de traiter les sueurs des phtisiques, qui dépendraient de l'exagération fonctionnelle des centres sudorifiques sous l'influence de la forte teneur du sang en CO_2, par l'excitation du centre respiratoire et de se servir à cette fin de noix vomique et de strychnine, cette proposition dis-je, parut tout à fait rationnelle, mais dans l'espèce non plus les résultats ne répondirent à l'attente. Aussi toute l'hypothèse, qui sert de pivot à la proposition de LAUDER BRUNTON est probablement erronée. Les transpirations des phtisiques dépendent vraisemblablement beaucoup plus de la nature de l'infection (de son caractère plus ou moins mixte), de l'intensité de l'infection, des dispositions individuelles, etc., que de la teneur du sang en acide carbonique. De plus la strychnine ne vaut guère plus, comme *analeptique respiratoire*, là où il s'agit de favoriser la ventilation pulmonaire, que tous les autres agents de la même espèce, c. à d. que son importance est minime (IMPENS).

Pas plus que toutes les autres indications soi-disant rationnelles, de la noix vomique et de la strychnine, celle contre l'intoxication chloroformique, malgré les éloges de WEGLESWORTH et EVENKHOFF, n'a pu s'imposer. Il existe bien entre la strychnine d'un côté et le chloroforme et le chloral de l'autre un antagonisme unilatéral (le chloral et le chloroforme sont en effet les meilleurs antidotes de la strychnine), mais l'antagonisme en sens opposé n'existe plus. Aussi ne peut on faire assez appel à la „Tugend der Entsagung" dont parle HEINE, dans l'application des résultats expérimentaux à la clinique. Il n'y a guère que l'indication de la noix vomique (et de la strychnine) comme *amer digestif dans l'atonie gastrique et les diarrhées atoniques* et celle contre *l'amaurose* qui aient subi l'épreuve du temps. On recourt dans le premier cas aux faibles doses pour éviter les effets généraux désagréables et pour limiter

l'influence du remède principalement à la muqueuse du tractus intestinal et indirectement aux fibres musculaires lisses de l'intestin. La seconde indication ne fut pas, comme on l'enseigne encore souvent, fixée primitivement par NAGEL (1870) ou plutôt par SPAETH et SEAMAN (1865), mais par BRETONNEAU (1825), qui essaya la noix vomique et la strychnine intus et extra dans l'amblyopie et l'amaurose saturnine. Je ne trancherai pas le point de savoir si l'utilité thérapeutique de ces injections dans l'amaurose et l'amblyopie est encore si universellement reconnue aujourd'hui qu'il y a dix ou 20 ans par les ophtalmologistes.

Modes d'administration et doses. Pour les applications externes, dans les paralysies de la sphère motrice et puis pour relever l'appétit et améliorer les fonctions de l'appareil digestif, on emploie de préférence *l'extrait de noix vomique*, qui doit contenir 15 % d'alcaloïdes, et même ça et là encore la *semence de noix vomique* en poudre fine, et enfin la *teinture de noix vomique* (1 p. d'extr. de noix vomique sur 99 parties d'alcool dilué). On donne l'extrait de noix vomique en pilules ou en potion. En *ophthalmiatrie* on se sert avant tout en *injection sous-cutanée*, de préférence dans la région temporale, d'une solution du sel officinal de notre Pharmacopée, le *nitrate de strychnine*, dissous dans l'eau (1/4 à 1 %).

Quant au dosage, il est à remarquer ce qui suit: Notre Pharmacopée donne comme dose maximale de la *semence de noix vomique* 150 milligr. par prise et 500 milligr. par jour, de *l'extrait de noix vomique* 250 milligr. par prise et 100 milligr. par jour; de la *teinture de noix vomique*, qui est 100 fois plus faible que l'extrait, et qui, dans la plupart des autoexpériences instituées par les étudiants de GREIFSWALD, fut prise durant des semaines à des doses progressives de 5 à 30 gouttes, jusqu'à ce qu'il se produisit des douleurs ou des contractures dans les muscles de l'avant-bras et du bras, de l'accélération du pouls, des palpitations cardiaques, de l'angoisse précordiale et dans tous les cas de la conjonctivite (FORSTER), 2 1/2 gr. par prise jusqu'à 10 gr. par jour. Enfin le *nitrate de strychnine* se prescrit à raison de 5 mgr. par prise et de 20 mgr. par jour. La dose journalière n'est certes pas trop basse, surtout pour ce qui regarde le nitrate de strychnine. Quand on administre ce dernier en injection sous-cutanée, il est souhaitable de ne pas débuter par plus de 1 ou 1/4 de milligr. et d'élever ensuite lentement la dose.

L'alcaloïde plus faible de la semence de noix vomique, dont nous avons parlé au début de cette conférence, la *brucine* ou diméthoxyl-strychnine, n'est pas usité dans la pratique. D'après certains auteurs, il pourrait servir d'anesthésique local au même titre que la cocaïne, mais pour des motifs faciles à saisir, la brucine

n'a pas jusqu'ici, que je sache, été utilisée dans cette voie.

Pour être complet, je veux signaler encore *l'oxyéthylstrychnine* et *l'hydrure de strychnine*. Le premier s'écarte dans son action physiologique: augmentation de l'excitabilité réflexe, suivie de paralysie périphérique et d'action curarique, fort peu de la strychnine et de la brucine (VAILLANT). L'hydrure de strychnine, au contraire, qu'on obtient en traitant la strychnine (en solution alcoolique chaude) par le sodium, possède principalement des propriétés narcotiques, qui le font ressembler à la morphine. Le fait ressort, entre autres, du phénomène de CHEYNE-STOKES, qu'on observe sous son influence (DRESER). Aucun de ces corps ne présente d'intérêt thérapeutique.

Nous rangeons en second lieu parmi les névrotiques spinaux excitants l'AMMONIAQUE LIQUIDE et le sels AMMONIACAUX. Ces corps, qui dans leur action générale rappellent la strychnine, exercent en outre tous à un haut, quelques-uns même à un *très haut degré*, une *action irritante locale*. Les sels ammoniacaux peuvent donc exagérer *l'activité des centres de la moelle allongée* par une double voie, c.-à-d. par le voie réflexe comme par la voie directe, quand ils passent dans la circulation sanguine, tandis que l'action générale consiste ordinairement, tout comme celle de la strychnine, dans l'exagération de l'irritabilité réflexe, surtout de la moelle épinière, et laisse la conscience indemne. *Cependant les convulsions ne sont pas exclusivement d'origine réflexe;* elles ne cessent pas en effet même quand on évite l'irritation de tous les nerfs sensibles ou sensoriels. Les expériences publiées récemment par FORMANÉK, relatives à l'action des sels ammoniacaux sur la circulation et sur le système musculo-moteur, ne présentent à notre point de vue que peu de valeur. Elles furent instituées sur des chiens curarisés et maintenus en vie par la respiration artificielle et ne peuvent servir au point de vue thérapeutique. Le fait établi par cet auteur que le cobaye, après injection sous-cutanée de sels ammoniacaux, devient d'abord somnolent, puis gagne des convulsions, ne peut trouver non plus d'application, parce que FORMANÉK utilisait de préférence des solutions salines 20°/₀ à 30°/₀.

F. b. II. Les ammoniacaux de notre Pharmacopée sont: l'ammoniaque lui-même, *l'ammoniaque liquide* avec les préparations qui en dérivent: le *savon aromatique* et *l'esprit ammoniacal anisé*, puis le *carbonate d'ammonium et le chlorure d'ammonium*. Nous avons déjà rencontré en divers endroits la plupart de ces produits, le savon aromatique (Opodeldoch) parmi les irritants cutanés (II, 51), l'acétate d'ammoniaque parmi les sudorifiques (III, 235), le chlorure d'ammonium (III, 284) et l'esprit ammoniacal anisé (III, 291)

parmi les expectorants. Nous devons ici nous occuper principalement de *l'ammoniaque liquide* et du *carbonate d'ammoniaque*.

F. b. II. 1. AMMONIAQUE LIQUIDE. L'alcali volatil, à odeur piquante, que le peuple appelle encore esprit de sel ammoniaque (spiritus salis ammoniaci), conformément au temps de PRIESTLEY, constitue un vrai caustique pour les tissus vivants et les éléments histologiques. Il fluidifie l'albumine et la dénature en albuminate ammonique; il dissout la couche kératinisée de tous les épithéliums; il se combine avec les graisses en formant des savons ammoniacaux ou des liniments (KOBERT). Administré à l'intérieur, il cautérise la muqueuse du tractus intestinal, provoque sur la muqueuse du tractus respiratoire une inflammation croupale et détermine quelquefois, après usage interne, de la néphrite parenchymateuse (DA COSTA); il pénètre, grâce à sa volatilité, très profondément dans les tissus et cause la mort au milieu de douleurs et de malaises atroces, tels que les provoque l'empoisonnement par les alcalis caustiques (II, 32), sauf qu'il s'y ajoute encore ici des convulsions comme manifestation de l'action générale. On ne peut l'employer *thérapeutiquement* que sous une forme très diluée, et il fut prescrit jadis dans *l'ivresse*, dans la *dipsomanie*, dans l'asthme (GIRARD, FULLER), dans les *états nerveux*, etc., mais il est tombé comme tel en désuétude chez nous et en Allemagne. Toutefois GRACICH recommanda encore dans *le stade algide du choléra* l'usage interne de l'eau ammoniacale 1 : 500.

On employa aussi fréquemment autrefois des solutions alcooliques d'ammoniaque ou plutôt des mélanges d'ammoniaque liquide avec des matériaux spiritueux, comme l'alcool, l'éther, les essences. Tous ces mélanges sont aussi tombés en désuétude chez nous, excepté un seul, qui jouit encore toujours d'une grande estime dans le corps médical et qui constitue, d'après VOGT, „ein herrliches Heilmittel". Je veux dire l'esprit de sel des anciens médecins, *l'esprit ammoniacal anisé* de notre Pharmacopée actuelle, qui, fait étonnant, ne figure pas dans les Pharmacopées *anglaise* et *américaine* et qui y est remplacé par l'esprit ammoniacal aromatique. On démontra déjà antérieurement l'excellent effet expectorant de cette heureuse combinaison d'alcool concentré, d'ammoniaque et d'essence d'anis (III, 291), et nous rappellerons encore ici que ce médicament peut être considéré comme un *excellent carminatif, comme un énergique moyen revivifiant, partout où il y a du danger de collapsus*, et qu'on l'a employé, avec succès déjà depuis nombre d'années (MARX 1820), entre autres comme antidote analeptique des *poisons narcotiques* (acide prussique, opium). J'ai utilisé en en temps d'épidémie de choléra une *combinaison d'esprit ammoniacal anisé* (2) *avec du Laud. liq. de Sydenham ou du vin aromatique*

d'opium (1) avec un succès tel que j'ose encore toujours préconiser cette combinaison comme un des meilleurs remèdes contre les diarrhées estivales, les cholérines, etc., malgré les reproches pharmaceutico-chimiques qu'on a fait valoir contre elle (dépôt à la longue de cristaux de morphine). D'autre part, je considère, contrairement à l'avis de ZUELZER, l'injection sous-cutanée d'esprit ammoniacal anisé comme peu pratique à cause de sa forte causticité et je donne pour l'usage hypodermique la préférence à l'éther et au camphre. La plupart des auteurs considèrent, comme nous le verrons encore tantôt de plus près, l'action thérapeutique comme ayant une origine réflexe, secondée peut-être par l'effet général qui se produit après absorption.

Il est probable que *l'effet thérapeutique en cas d'application externe de l'ammoniaque* et des produits qui en dérivent a une base *exclusivement réflexe.* Le fait est certes vrai pour l'ammoniaque employé comme *olfactoire*, en inhalation nasale. Dans les cas de *lipothymie et de tendance à la syncope* cette irritation de la muqueuse nasale est capable d'arrêter momentanément par voie réflexe la respiration, tout comme la respiration s'arrête un instant quand la peau chaude entre subitement en contact avec de l'eau froide. Mais aussitôt après la respiration devient plus large et plus profonde, le pouls devient également plus ample et plus tendu, tandis qu'en d'autres mots l'intensité de la contraction cardiaque augmente en même temps que se développe la résistance dans les vaisseaux périphériques. Dans l'espèce, l'irritation d'un nerf sensoriel (nerf olfactif) s'associe paternellement à celle des branches sensibles du nerf trijumeau, pour augmenter l'effet analeptique terminal de l'emploi thérapeutique.

On emploie *extérieurement* l'ammoniaque et les sels qui en dérivent, outre comme *olfactoire* (le carbonate d'ammoniaque se prête le mieux à cet usage) —, vous vous rappellerez entretemps aussi l'olfactoire anticatarrhal (I, p. 327) —, comme *irritant cutané*, et à ce titre comme *médicament dérivatif énergique et antidouloureux*, auquel on ne peut pas contester non plus de propriétés *analeptiques* (II, p. 16, 17). On peut l'utiliser à titre d'alcali volatil pour *neutraliser certains acides* inoculés dans la peau par *morsure d'insectes* (moucherons, abeilles) et l'on peut considérer comme une préparation galénique qui se prête à cet usage une combinaison d'acide salicylique 300 mgr., ammoniaque liquide 40 gtts et collodion 3 gr. Mais il s'agit ici avant tout d'agir „cito". Si la morsure a provoqué déjà une inflammation manifeste etc., on doit user de prudence dans l'application de l'ammoniaque.

La préparation galénique la plus populaire, faite au moyen d'ammoniaque et utilisée comme irritant cutané, est le *Baume*

Opodeldoch, remède auquel PARACELSE paraît avoir donné le jour et le nom (ὀπός = suc, deldoch, terminaison conventionnelle), le *savon aromatique* de notre Pharmacopée, que les Allemands appellent *Liniment sapo-camphré*, les Anglais *liniment camphré composé*, et qui se compose d'ammoniaque, de camphre, de savon médicinal, d'alcool dilué et d'essence de romarin, fait qu'il n'est pas nécessaire de vous rappeler (II, p. 51).

L'ancien baume Opodeldoch, le savon fixe de soude, qui se prépare au moyen d'acide stéarinique et de carbonate de soude dissous dans l'alcool et renferme 2 p. d'ammoniaque, 1 p. de camphre et 2 p. d'essence de bergamote, est tombé chez nous en désuétude. Et avant de quitter le sujet de l'action irritante de l'ammoniaque liquide, je me contenterai de vous mentionner que RIGLER, se basant sur la communication de GOTTBRECHT relative aux propriétés antiseptiques de NH_3, préconisa les *vapeurs d'ammoniaque comme moyen de désinfection* et que l'on a jadis essayé de conjurer les effets fâcheux de la *morsure de serpent* par des *injections intraveineuses* de NH_3 dilué (HALFORD), procédé qui n'est pas sans danger et qui est devenu totalement superflu depuis l'usage du sérum antivenimeux. On avait déjà recouru à ce procédé, au 18e siècle, lorsque la conception mystique de l'ammoniaque et des sels ammoniacaux comme alexipharmaca servait encore de guide aux thérapeutes.

F. b. II. 2. CARBONATE D'AMMONIAQUE. Quoique moins irritant que l'ammoniaque liquide, le CARBONATE D'AMMONIAQUE appartient encore toujours de par sa réaction fortement alcaline, sa volatilité et son odeur ammoniacale, aux substances irritantes. Le *sesquicarbonate d'ammoniaque* convient à tous les usages thérapeutiques pour lesquels on emploie l'ammoniaque. Les fragments cristallins mettent constamment NH_3 en liberté et aussi la masse cristalline de ce sel se prête bien à constituer, arrosée d'essence de lavande ou de romarin, des „Smelling salts", qui, enfermés dans une boîte ou bouteille plus ou moins coquette, préviennent par leur odeur la syncope, la faiblesse, lorsque le besoin s'en fait sentir, et remplacent l'eau de la reine de la boîte galante de nos grand-mères et arrière-grand-mères.

On a employé de tout temps beaucoup à l'intérieur une *solution de carbonate d'ammoniaque*, *en cas de menace de collapsus*, dans *diverses maladies aiguës et chroniques*, dans *le coma* et la *dépression*, et même, malgré les théories de FRERICHS, dans *l'urémie*, dans l'intoxication par les *narcotiques* (il se montre inactif en injection hypodermique contre le chloral, HUSEMANN). On l'utilise surtout dans les *affections des voies respiratoires*, comme le démontre, parmi tant d'autres, l'ancienne mixture antiasthmatique de VAN SWIETEN

(sous-carbon. d'ammoniaque 1 drachm., eau de rue 8 onces, sirop diacode 2 onces). A l'étranger le carbonate d'ammoniaque (150 mgr. à 600 mgr. par prise, 3 gr. par jour) jouit encore toujours d'un certain renom; mais ce n'est pas le cas en Hollande, où il est remplacé à peu près totalement par *l'esprit ammoniacal anisé*, qui a une saveur plus agréable.

Sa valeur comme *sudorifique* et *diurétique* repose sur une expérience séculaire — (on prépara d'abord le carbonate d'ammoniaque, sous forme de sel urinaire, au dépens de l'urine fermentée, et ce fait, vu les concepts organothérapeutiques alors en vogue, donna lieu à toute une série d'indications). Il est donc d'autant plus intéressant de le voir vanter dans la „Therapie der Gegenwart" pour sa grande action diurétique (Strauss).

Nous devons ici nous arrêter quelques instants encore à l'étude de *certaines préparations du vieux temps*, se composant principalement de carbonate d'ammoniaque impur, produit par distillation sèche de certains dérivés animaux. Non seulement les cornes de cerf et d'élan, mais encore les os longs et les os crâniens des animaux et de l'homme, le sang et l'urine et même des animaux entiers: vers, tritons, serpents, furent soumis par les alchimistes à la distillation sèche, pour en extraire l'esprit, qu'on considérait comme spécialement propice aux emplois thérapeutiques. Le produit de la distillation sèche de corne de cerf garda le plus longtemps de la vogue. Il s'appelait, à l'état impur, *huile animale de Dippel* et à l'état pur, *huile de corne de cerf rectifiée.* En le mélangeant en proportion de 1 : 50 à du carbonate d'ammoniaque on obtenait le *sesquicarbonate d'ammoniaque pyroanimal* dont la solution 1 : 5 dans l'eau constituait *l'esprit de corne de cerf bien connu* (*Spiritus cornu cervi* = *solutio sesquicarbonatis ammoniae pyroanimalis*). Cet esprit, vers le milieu du 19me siècle était considéré par le profane et par le médecin comme un excellent antinervin. Le sel saturé par de l'acide succinique s'appelait *esprit de corne de cerf succiné.* Ce corps jouit d'une vogue sérieuse aussi longtemps qu'on reconnut des vertus thérapeutiques spéciales au succin. Aujourd'hui ces deux vieilles préparations d'ammoniaque sont pour ainsi dire tombées en désuétude.

Les principes actifs de *l'huile animale de Dippel* sont constitués par des *bases pyridiques.* On y rencontre de la pyridine, de la picoline, de la lutidine, de la parvoline, et ces corps en font un convulsivant énergique, qui ne présente plus d'intérêt pour le thérapeute moderne. On trouve aussi parmi les principes constitutifs de cette huile la *méthylamine.* Or c'est bien ici l'endroit propice pour dire en passant que, il y a vingt à trente ans, la *triméthylamine* et la *propylamine*, produits de décomposition qui se

rencontrent aussi entre autres dans la saumure de hareng, jouirent durant quelque temps d'une certaine faveur comme remède interne contre *le rhumatisme articulaire aigu et chronique* (PELTIER). Mais depuis que nous connaissons comme remède antirhumatismal le salicylate de soude, ces amines ne possèdent plus aucune valeur pour la pratique.

Non au point de vue pratique, mais au point de vue de la place que le NH_3 doit occuper dans le cadre pharmacothérapeutique, -- et ceci nous amène à une remarque plus générale — il y aurait de l'intérêt à établir quelle part prend dans l'effet thérapeutique si marqué de l'ammoniaque et de ses sels son action résorptive irritante. Vous avez p. ex. pu constater cette action irritante générale chez cette grenouille, qui après injection sous-cutanée de 40 mgr. de chlorure d'ammonium (2 cc. d'une solution $2^0/_0$) a présenté des convulsions spontanées intenses et des convulsions réflexes. Elle est actuellement paralysée et je désire vous faire observer en passant que cette paralysie ammoniacale n'est pas de nature périphérique comme la paralysie strychninique, mais repose sur un épuisement réel de la moelle épinière. En effet le sciatique coupé réagit encore à un courant faradique, correspondant à un écart de 230 mm. du chariot de DUBOIS-REYMOND, par la contraction du gastrocnémien; tandis que la contraction du muscle lui-même, irrité directement, ne se produit que par un écart de 100 mm. Il n'y a donc pas de traces d'une action curarique; au contraire. On peut provoquer des contractions musculaires par de faibles courants électriques appliqués sur les nerfs, tandis que les courants appliqués sur le muscles ne produisent aucune contraction.

Mais laissant là cette courte parenthèse et l'influence de l'ammoniaque comme tel sur la fibre musculaire striée isolée, qui se caractérise par une contraction tout à fait irrégulière (SCHENCK), il est évident qu'il ne faut pas songer à une action irritante résorptive, à une exagération fonctionnelle des grands centres de la moelle allongée par suite de la présence dans le sang des sels ammoniacaux aussi longtemps que „de facto" il n'en existe pas une quantité suffisante dans le sang. Or nous connaissons tous de par la physiologie le sort que subissent les sels ammoniacaux dans l'organisme. Ils ne sont pas étrangers à ce dernier et ils se transforment à coup sûr, dans le foie et probablement aussi dans d'autres organes, en partie en urée. Donc d'une dose donnée de carbonate ou de sel organique d'ammoniaque circulant dans le sang il n'y a que cette partie non transformée en urée qui développe un effet thérapeutique (et toxique). Ce que JUCKUFF (I, 102) a appelé dans son étude de toxicologie mathématique Reiz-

schwelle et Resistenzwerth dépend en tout premier lieu, dans l'espèce, de la quantité de sel ammoniacal qui est rendu inoffensif en se décomposant dans l'organisme en urée. Et vous ne serez pas étonnés d'apprendre que les animaux carnivores sont à ce sujet plus aptes que les herbivores, comme le démontre le petit tableau suivant de MARFORI:

Quantités de sels de NH_3 qui endéans 1 heure peuvent être injectées par les veines, sans produire des effets toxiques et qui donc plus que probablement sont transformées en urée.

	en milligr. Lapins.	Chiens.
Carbonate d'ammonaque	20.68	21
Lactate "	32.8	62—102
Tartrate "	30	61—84

Or ces valeurs ne sont pas trop élevées, à en juger par les expériences de ROSENSTEIN, PETROFF, et de tous ceux qui, s'en référant à l'hypothèse de FRERICHS concernant l'urémie, ont essayé de contrôler l'action toxique des sels ammoniacaux chez les animaux. Si on se base sur ces chiffres la dose toxique minima chez un homme de 50 kilogr. serait pour le carbonate d'ammoniaque de 1 à $1^1/_2$ gr. et pour les deux autres sels de 2 à 3 gr. Pour parvenir à introduire une pareille quantité dans le sang on devra employer en application topique des proportions 4 à 5 fois plus fortes et dans ce cas, pour l'ammoniaque libre, l'action caustique serait si intense que l'emploi s'en défendrait de lui-même ou bien la solution devrait être diluée à tel point qu'on ne constaterait plus d'action topique. L'action résorptive irritante ne possède donc pour l'effet thérapeutique des sels volatils d'ammoniaque qu'une valeur de second ordre et elle fait même probablement défaut dans la plupart des cas. J'aurais toutefois agi d'une façon trop radicalo-doctrinaire si je n'avais pas rangé parmi les névrotiques l'ammoniaque et ses sels qui jouissent dans la thérapeutique d'une si grande réputation comme remèdes analeptiques et excitants.

L'acétate d'ammoniaque, dont l'action est sudorifique, et le *chlorure d'ammonium*, expectorant, ne sont rangés parmi les névrotiques que par droit de naissance, comme membres de la famille ammoniacale. Il est vrai que KERR a recommandé l'acétate d'ammoniaque dans le *délire des buveurs* et VIDAL dans *les formes graves de la scarlatine*, mais il s'agit de savoir si, en posant cette indication, ils ne visaient pas plutôt l'augmentation de l'élimination qu'une excitation des grands centres de la moelle allongée, etc. En tout cas, ADAMKIEWICZ ne songeait pas un instant à l'action excitante exercée sur les centres nerveux quand il préconisa les *sels ammoniacaux* et notamment le citrate d'ammoniaque dans le *diabète*.

Frappé par le fait que l'urine des diabétiques est souvent extraordinairement riche en sels ammoniacaux, il crut que le trouble nutritif dans le diabète consiste en une perte des sels ammoniacaux par l'organisme et le rôle de la thérapeutique devait consister à combler cette lacune. Malheureusement son hypothèse n'était qu'un leurre. car vous savez que la forte proportion de NH_3 dans l'urine des diabétiques n'est que l'indicateur des fortes proportions d'acide oxybutyrique, d'acide diacétique, etc., qui surviennent dans l'intoxication acide des diabétiques, la soi-disant acétonémie.

On ignore totalement si à l'effet thérapeutique d'une solution de chlorure d'ammonium comme expectorant participe l'action résorptive excitante sur le centre respiratoire, qui d'ailleurs favorise à peine la ventilation pulmonaire (Impens). Pour interpréter l'effet thérapeutique il suffit en effet de recourir à l'action saline locale et la dose, à la quelle nous prescrivons le chlorure d'ammonium en clinique, est trop faible pour qu'on puisse lui attribuer une action générale. Le chlorure ammonique appartient aux remèdes soi-disant anodins, c.-à-d. rarement toxiques et dans ces rares cas d'intoxication il s'agissait d'une action saline locale et de rien d'autre. Aussi les communications récentes de Pohl et Münzer, relatives aux rapports entre *l'empoisonnement subaigu par le chlorure ammonique* avec *l'empoisonnement acide* doivent-elles d'autant plus fixer notre attention. Il en ressort que les lapins succombent dans l'espace de 24 heures quand on leur donne dans les 24 heures environ $2^1/_2$ gr. dissous par kilogr. d'animal en 4 ou 5 prises. Voilà le fait brutal, dont les auteurs tirent la conclusion que le chlorure ammonique se scinde dans l'organisme et que l'empoisonnement en question est un empoisonnement acide. Cette conclusion me semble être en opposition avec une série d'autres observations et je ne puis m'y rallier pour le quart d'heure „Sed haec hactenus".

Dans notre prochaine conférence nous vous parlerons de la classe la plus importante des névrotiques, celle des névrotiques encéphaliques.

QUATRE VINGT-DEUXIÈME CONFÉRENCE.

Nevrotiques encéphaliques excitants faux. Alcool et boissons alcooliques.

Division des névrotiques encéphaliques. Distinction entre les excitants (analeptiques) faux et vrais.

F. c. a. 1. Névrotiques encéphaliques excitants faux.

I. Alcool éthylique et boissons alcooliques. Vin et boissons alcooliques comparés à des solutions pures d'alcool éthylique. *Action locale* de l'alcool et des boissons spiritueuses. Affinité de l'alcool pour l'albumine et la lécithine. Action locale sur la muqueuse du tractus digestif. Comparaison avec les carminatifs. Importance de l'irritation. Effet réflexe de l'irritation locale sur la respiration, le pouls, la tension sanguine. *Action par absorption:* Rougeur de la face et sensation de chaleur. Narcose, précédée par une excitation apparente. Influence dépressive de l'alcool sur les fonctions sensorielles. Interprétation de l'ivresse comme un syndrome paralytique. Injection intraveineuse d'alcool et ses conséquences. Expériences instituées sur des animaux privés de cerveau. Expériences par inhalation de vapeurs alcooliques. Diminution de l'irritabilité réflexe. Exagération temporaire, fugace, du rendement musculaire. Expériences de Scheffer. Expériences de Vas et Spaink. Signification du soi-disant „Tusch-reiz". Influence de l'alcool et des boissons spiritueuses sur la température du corps du seulement en partie à une augmentation de perte de calorique. Influence de l'alcool absorbé sur la teneur en sang des organes internes, sur le coeur isolé, sur la respiration, sur le foie et les reins.

Nous sommes arrivés à la dernière grande subdivision des névrotiques, les Névrotiques encéphaliques. Personne de vous ne s'attendra à trouver réunis dans ce groupe tous les médicaments vis-à-vis desquels le cerveau se montre sensible ni à y trouver des agents chimiques vis-à-vis desquels le cerveau réagit à l'exclusion des autres parties du système nerveux. J'ai insisté plus d'une fois, jusqu'à vous ennuyer, sur le fait que dans notre schéma pharmacothérapeutique nous nous basons avant tout sur le but thérapeutique et seulement en seconde instance sur l'action physiologique des médicaments. Il aurait parfaitement raison celui qui, en se basant sur leur action physiologique, rangerait l'apo-

morphine, la cocaïne, l'atropine, la strychnine, parmi les encéphaliques, et cependant le médecin, quand il utilise ces remèdes, poursuit un tout autre but.

Nous subdivisons les névrotiques encéphaliques en NÉVROTIQUES ENCÉPHALIQUES EXCITANTS OU ANALEPTIQUES et NÉVROTIQUES ENCÉPHALIQUES DÉPRIMANTS. Les premiers seront divisés d'après qu'ils activent la fonction cérébrale en apparence ou réellement, en α. 1. *Névrotiques encéphaliques excitants faux* et α. 2. *N. enc. excitants vrais*; tandis que nous divisons, comme vous le savez, les névroti-encéphaliques déprimants en β. 1. *Anesthésiques*. 2. *Narcotiques*. 3. *Hypnotiques* et 4. *Sédatifs*.

I. F. c. α. La classe des NÉVROTIQUES ENCÉPHALIQUES EXCITANTS porte à juste titre le nom d'*analeptiques*. Analepsie (ἀνά et λαμβάνω élever, soulever) signifie, dans le sens étymologique du mot, érection, dans le sens figuré réparation, restauration (les Francais appellent aussi souvent analeptiques les hématiques et les altérants, DUJARDIN-BEAUMETZ). En effet l'administration des névrotiques encéphaliques excitants n'a d'autre but thérapeutique que d'exciter fortement et rapidement le système nerveux central, de réveiller la conscience qui est en train de disparaître, et de donner un coup de fouet aux importantes fonctions du coeur et de la respiration, là où menace la lipothymie, le collapsus. Vous savez quel est le grand rôle joué dans ces cas par les topiques irritants cutanés, thermiques, mécaniques, électriques (II, 16 et 17), mais à côté de ces agents topiques et à côté des sels ammoniacaux, que nous venons de passer en revue, il faut ranger, comme ayant une valeur égale, des agents chimiques qui passent dans le courant circulatoire, dont l'effet terminal ou bien repose totalement sur leur affinité pour l'écorce cérébrale et les parties constitutives du système nerveux central, ou bien trouve du moins en partie son explication dans celle-ci. Cet ou bien indique déjà jusqu'à un certain point la différence qui existe entre les névrotiques encéphaliques *vrais* et *faux*. Il n'y a *en réalité* que les substances, qui *n'irritent que peu ou pas à l'endroit d'application*, dont on puisse attribuer l'effet excitant à leur affinité pour l'écorce cérébrale. Mais à côté de celles-ci le thérapeute utilise toute une série *d'agents chimiques*, qui *grâces à leur volatilité exercent un fort effet irritant local. Ils sont donc déjà faux*, parce que *leur action est combinée c.-à-d. à la fois irritante locale et excitante générale.* Comment prouver ce fait? Par un des critériums les plus simples dont nous disposions, c.-à-d. en établissant leur influence sur les fonctions sensorielles. Si l'agent chimique possède le pouvoir de *rendre plus vive* une *fonction sensorielle* donnée, nous avons affaire à un excitant *vrai; si ce pouvoir est absent* et si au contraire l'agent en question

paraît plutôt rendre cette fonction plus obtuse que plus vive, nous avons affaire à un *excitant faux*. Or parmi tous les remèdes employés comme analeptiques et qui passent dans le courant circulatoire, les *dérivés xanthiques* ou *les corps puriques* seuls (et peut-être la cocaïne) paraissent capables de relever les fonctions sensorielles. *Ceux-là seuls sont des encéphaliques excitants vrais.* Tous les autres sont des excitants encéphaliques faux, tous corps volatils, irritants (alcools, esters, terpènes, camphres). A la tête figure *l'alcool éthylique.*

F. c. *a.* 1. I. AL-COOL, KOHL, la poudre extra-fine qui sert à farder les sourcils, est devenu le nom scientifique de „l'esprit de vin" le „Spiritus ardens", eau de vie, par suite des concepts qu'on se formait dans le vieux temps à propos de la distillation. Plus personne ne songe, quand il parle de $C_2 H_6 O$, à la signication du mot arabique originaire, qui caractérise une longue série de corps chimiques à constitution identique, mais qui s'emploie plus spécialement pour désigner l'alcool éthylique.

L'alcool fort (Spiritus fortior) c.-à-d. l'alcool à 89—91⁰/₀ et *l'alcool faible* (Spiritus dilutus), c.-à-d. l'alcool à 69—71⁰/₀, ne figurent *pas* dans notre Pharmacopée comme médicaments ou plutôt *on ne les utilise que dans des buts pharmaceutiques*, pour la préparation des extraits, etc., de teintures alcooliques, et non comme médicaments cliniques proprement dits. Le *vin*, au contraire, sert au *point de vue thérapeutique*, mais aussi au point de vue pharmaceutique. Il s'emploie comme tel. Le vin de notre Pharmacopée est le vin de Malaga, renfermant 12—16⁰/₀ d'alcool. Et, outre ce vin officinal, on se sert en clinique d'une série d'autres vins, Tokay, Bordeaux, Bourgogne, Champagne, Porto, et d'une série de boissons spiritueuses, l'eau de vie, le cognac, le rhum, tandis que la bière et le cidre s'administrent rarement comme remèdes à des malades.

Donc pour nous, pharmacothérapeutes, *les vins et les boissons spiritueuses sont bien plus importants que l'alcool éthylique.* Dans ces boissons ce n'est pas *seulement la teneur en alcool éthylique qui règle la nature et l'intensité de l'action* exercée sur l'homme malade et bien portant. Dans ce cas, en effet, le Bordeaux et le Bourgogne (qui tous deux renferment 8—12⁰/₀ en volume d'alcool éthylique), le champagne et le vin de Rhin (que renferment aussi des proportions égales, 8—10⁰/₀) devraient avoir une action identique. Parmi les vins le Marsala et le Sherry, le Malaga (avec 20⁰/₀ d'alcool), et parmi les liqueurs le cognac (avec 69,5⁰/₀ d'alcool) devraient avoir l'action la plus intense. Non! chaque mélange — et les vins et les liqueurs spiritueuses sont à proprement parler des mélanges naturels, mais hélas! trop souvent artificiels — constitue un liquide „sui generis", dont l'action sur l'organisme animal *doit*

faire l'objet de recherches spéciales. Cette action ne peut pas non plus être déduite a priori de celle de chaque élément constitutif en particulier, pas plus que les propriétés physico-chimiques d'une solution ne résultent des propriétés physico-chimiques des substances simples qui entrent dans la composition de la solution. *Non seulement* le sang est un „ganz besonderes Saft", mais aussi chaque boisson spiritueuse naturelle ou artificielle, où à côté d'une quantité d'alcool éthylique on rencontre toute espèce d'autres principes constitutifs, *des alcools d'une autre constitution*, *des esters*, *des sucres*, *des acides*, *des sels* en solution. Or nos connaissances relatives à la composition chimique exacte et aux propriétés physiques des diverses boissons usitées en médecine sont si insuffisantes (Beckmann) qu'on ne peut songer à fournir une interprétation adéquate de leur action empirique sur l'organisme animal. Toutefois ce fait ne serait pas encore si grave. Mais on n'a pas craint, et cela rend la question de l'alcool tout à fait insoluble, dans les diverses expériences instituées relativement à ce sujet, de considérer les boissons spiritueuses, le cognac, le rhum, la bière, les vins forts (sherry), tout simplement comme de pures solutions d'alcool éthylique et d'attribuer les résultats obtenus exclusivement à l'alcool. On a omis constamment, dans les observations recueillies chez l'homme, de signaler le poids du sujet en expérience et la quantité de principe actif, c.-à-d. la dilution à laquelle on avait administré les boissons alcooliques ou l'alcool absolu. En un mot tous ceux qui croient que la question de la soi-disant toxicité de l'alcool est suffisamment étudiée jusqu'ici se trompent du tout au tout, et rien n'a donné lieu à plus de confusion que la réunion pêle-mêle dans un seul et même réservoir de vins, de liqueurs, de boissons fortes, de bières et de boissons alcooliques. Comment pourrait on comprendre qu'un homme comme R. Lullius regarde l'alcool comme „l'ultima consolatio corporis humani", que les vieux médecins avaient vanté le vin „Vinum lac senum", que Luther écrivit „Wer nicht liebt Wein, Weib, Gesang, der bleibt ein Nar sein Leben lang", si l'alcool renfermé dans ces boissons constituait vraiment le démon pour lequel on veut le faire passer? L'alcool ne semble pas être un poison là où le raisin croit en abondance et où le le vin constitue la boisson populaire, mais bien là où le vin fait défaut et où le genièvre constitue la boisson favorite du peuple. C'est donc avec une pleine conviction que je me range au premier rang de l'armée qui lutte contre *l'abus des boissons fortes*, mais ce n'est pas avec une conviction moindre que je crois que les tentatives faites pour enlever entièrement l'alcool de nos boissons méconnaissent l'importance des excitants pour relever notre énergie physique.

Mais ce que j'ai craint se réalise. Les points de vue qui se

soulèvent relativement à l'étude des boissons renfermant de l'alcool éthylique comme médicaments sont si nombreux, que je m'égare dans des sentiers dérobés, et s'il est quelque part indiqué de limiter bien son terrain, c'est bien ici où une littérature écrasante nous environne.

Commençons donc par étudier en tout premier lieu *l'action locale des boissons contenant de l'alcool éthylique.* Cette action locale est claire comme le jour. L'alcool éthylique *se dissout en toutes proportions dans l'eau*, l'alcool éthylique *précipite l'albumine. Le tissu vivant réagit donc contre les solutions d'alcool éthylique dans l'eau comme vis-à-vis d'un agent chimique irritant.* Si la proportion d'alcool contenu dans la solution augmente, l'action *d'irritante devient astringente* et d'astringente *caustique.* Mais il éxiste encore un autre élément constitutif du protoplasme qui est particulièrement sensible à l'alcool et aux solutions d'alcool, c'est la lécithine; l'alcool dissout complètement la lécithine. La cellule renfermant de la lécithine et de la graisse subit donc des modifications qui seront d'autant plus prononcées que l'extraction de lécithine et de graisse aura été plus marquée. Cette extraction dépendra à son tour des relations de partage entre la graisse d'une part et l'alcool et l'eau d'autre part (coefficient de partage). L'affinité de l'alcool pour les graisses *ne* reste *pas* indifférente dans l'application topique de l'alcool sur la peau, mais elle est relativement indifférente en ce qui concerne les muqueuses, qui ne possèdent pas de glandes sébacées. L'action locale sur les muqueuses est donc en cas de solutions à titre modéré purement irritante et *l'usage interne de boissons renfermant de l'alcool éthylique* donne donc avant tout lieu à de l'irritation, surtout de la partie supérieure du tractus intestinal. Si l'on a recours au degré convenable de dilution, *ces boissons agissent comme carminatifs digestifs.* Je pourrais ici répéter mot par mot tout ce que j'ai avancé au chapitre des digestifs carminatifs concernant la *sensation de chaleur dans la bouche et l'estomac*, concernant *l'exagération de sécrétion de salive et de suc gastrique*, concernant l'augmentation de l'absorption et de la péristaltique (II, 65—69) (WOLFHARDT, CHITTENDEN), mais il se manifeste une différence apparente concernant l'exagération de la sécrétion pancréatique (GOTTLIEB) et la leucocytose. Quant à la sécrétion pancréatique, GOTTLIEB n'a pas institué d'expériences au moyen de l'alcool, et, quant à la leucocytose, POHL dénie, sur la foi de ses expériences, à l'alcool toute influence sur l'augmentation du nombre des leucocytes. POHL affirme là un fait à bon droit, mais n'oublions pas que les divers esters, et notamment *l'ester oenanthique*, sont *très actifs* à ce point de vue et qu'en pratique nous n'employons pas de l'alcool, mais des boissons alcooliques renfermant une pro-

portion plus ou moins forte d'esters aromatiques. Il en résulte que les boissons agiront tout aussi favorablement sur la leucocytose que les carminatifs. Il me semble d'autre part que les doses d'alcool éthylique employées par Pohl ont été quelque peu trop élevées et pouvaient amener difficilement un autre résultat. Et ceci nous amène à découvrir un autre coin du voile.

Les lois de l'irritation et de ses effets s'appliquent dans toute leur rigueur aux *boissons renfermant de l'alcool éthylique.* L'intensité et la durée de l'irritant décident, ceteris paribus, du résultat final, c.-à-d. que plus est grande la teneur en alcool, esters, substances volatiles, plus durable est l'application de l'irritant, plus il y a de chance de provoquer l'inflammation de la muqueuse et conséquemment la diminution de sa fonction. Le conseil que j'ai donné en traitant des digestifs irritants d'user de prudence dans les doses et la durée de l'application doit être doublement souligné pour les préparations où l'alcool ou le vin constituent les excipients et les adjuvants des carminatifs et des amers. On n'obtient de brillants résultats thérapeutiques de l'emploi *de l'esprit ammoniacal*, *de l'esprit ammoniacal anisé*, *de la teinture acide aromatique*, *de la teinture d'écorce d'oranges*, *de la teinture de quinquina*, *de la teinture de canelle*, *de la teinture de gentiane*, *de la teinture de quassia*, *du vin amer*, *du vin de quassia*, que quand on les prescrit en *solution diluée* et à *grands intervalles* (3 à 4 fois par jour). A côté de cela — je l'ai déjà signalé en traitant des moyens irritants en général, mais le fait mérite d'être répété (II, p. 5) — *c'est la structure et l'état actuel du tissu qui gouverne l'effet final.* Si l'on *ne* tient *pas* compte de ces principes élémentaires, on fait oeuvre de bénédictin. La preuve que des auteurs ont fait pareil travail on le trouve dans les résultats contradictoires des divers expérimentateurs et observateurs. Il ne leur reste qu'à continuer leurs dissensions aussi longtemps qu'ils ne se mettront pas à étudier dans des conditions absolument identiques l'influence des mêmes boissons alcooliques sur la muqueuse du tractus intestinal.

La volatilité de l'alcool, *des esters*, *etc.*, *est cause que l'action locale irritante se propage rapidement*, *mais aussi qu'elle se dissipe avec non moins de rapidité. L'action réflexe sur la muqueuse*, qui au niveau de *l'estomac et de l'intestin se manifeste par une sécrétion et des contractions réflexes*, suit donc rapidement. La sensation de *chaleur dans la bouche et l'estomac* se produit aussitôt que le liquide alcoolique est introduit dans la cavité buccale et avalé. Les manifestations d'ordre réflexe se produisant au niveau de la bouche, de l'oesophage, de l'estomac, etc. s'accompagnent de modifications réflexes de la respiration, de la fréquence des mouvements cardiaques et de la pression sanguine. Sous l'influence de l'ingestion

des boissons alcooliques, principalement de vins du sud (14°/₀ d'alcool, Weissenfeld), c.-à-d. lorsque la muqueuse de la bouche, du pharynx, de l'oesophage et de l'estomac, arrive en contact avec l'irritant chimique que sont les alcools, les esters, etc., la respiration devient plus ample. Le volume d'air déplacé à chaque mouvement respiratoire, la grandeur respiratoire (ou l'air respiratoire) augmente (Geppert, Binz, Wendelstadt, Willman, Weissenfeld, Jaquet et v. d. Mühlen, Singer): tout le monde est d'accord sur ce point. Mais comment cet effet se produit-il? Est-ce, comme le veut Jaquet, un simple processus réflexe, ayant son point de départ dans les terminaisons nerveuses sensitives du vague et sensorielles du glosso-pharyngien, et transmis aux centres respiratoires? L'école de Binz conteste l'exactitude de cette interprétation. Elle se base sur ce que l'injection d'une petite quantité d'alcool dans le sang, faite en évitant la moindre irritation des nerfs sensitifs, a une action tout aussi marquée sur la fonction respiratoire. Les centres respiratoires sont directement excités par l'alcool: l'alcool est donc un *analeptique de la respiration* et, à cause de cette propriété, ne saurait être tenu en trop grande estime par le thérapeute. Mais si l'augmentation du volume d'air déplacé est le résultat d'une irritation, comment expliquer qu'elle persiste alors même que l'alcool ou les boissons alcooliques ont amené chez l'homme ou chez l'animal une narcose complète (Singer, Weissenfeld), et même à l'approche de la mort, ainsi que Singer l'a démontré. Non, la respiration plus profonde provoquée par l'alcool n'est pas un phénomène d'irritation, mais constitue un effet résorptif et résulte de l'oxydation plus active qui se produit aussitôt que l'alcool circule dans le sang. L'expérimentation directe (Singer) nous apprend que dans ces conditions une quantité plus considérable d'oxygène est consommée; et il est évident qu'une consommation plus grande d'oxygène doit aller de pair avec une respiration plus ample. Rien de pareil ne s'observe après l'administration de n'importe quel autre narcotique. Aussitôt que le malade est abattu et dort paisiblement, la consommation d'oxygène et la capacité respiratoire diminuent. Mais là n'est pas pour nous en ce moment le point capital. Nous devons rechercher si la capacité respiratoire peut également augmenter *par voie réflexe*. En réalité il en est bien ainsi, comme le démontrent les expériences de Singer, qui introduisit dans l'estomac, au moyen de la sonde, une solution de chlorure de sodium correspondant au degré de concentration alcoolique employé par lui, et constata également l'augmentation de la capacité respiratoire. Encore cette expérience ne peut-elle donner que par extension une idée de l'influence locale totale de l'alcool et des liquides alcooliques sur l'augmen-

tation réflexe de la capacité respiratoire. En effet l'action chimique irritante sur la muqueuse buccale et oesophagienne est dans ce cas totalement exclue. L'opinion de Jaquet et de v. d. Mühlen n'est donc pas erronée. Bien au contraire. L'augmentation de la capacité respiratoire, qu'on observe consécutivement à l'ingestion des boissons alcooliques, est en réalité un processus compliqué, en partie purement réflexe, toute irritation de la surface du corps donnant lieu à une augmentation des échanges organiques, mais dû aussi en partie à la combustion de l'alcool dans le sang.

L'action réflexe sur le coeur et sur le pouls se produit aussi sûrement, lorsque la muqueuse buccale, pharyngienne, oesophagienne, stomacale, arrive en contact avec l'alcool ou les liquides alcooliques, qu'après l'application d'un sinapisme sur la peau (II, p. 16, 17). Elle se produit rapidement, se dissipe de même et est en partie liée aux mouvements de déglutition (II, p. 61); elle consiste dans l'accélération du pouls, qui en même temps devient plus fort.

L'effet réflexe exercé sur la tension sanguine par l'irritation de la muqueuse à la suite de l'ingestion de boissons alcooliques ne peut guère se manifester que par une augmentation de pression courte et fugitive; mais les effets locaux se confondent avec les effets généraux et rendent quelquefois le tableau obscur. L'alcool et les boissons spiritueuses sont donc des *analeptiques réflexes pour la respiration, la circulation, la tension sanguine, parce qu'ils irritent localement la muqueuse.*

Il nous faut parler maintenant de *l'action éloignée après absorption.* Celle-ci se manifeste aussi d'une façon extrêmement rapide. L'alcool et les boissons alcooliques possèdent une *très forte tension osmotique;* ils *traversent* dans le vrai sens du mot non seulement le papier parchemin (Rumpff), mais ils pénètrent, grâces à leur volatilité et à l'imbibition, dans le milieu intérieur, dès qu'ils entrent en contact avec une muqueuse ou une surface absorbante. *Ils entrent dans le sang déjà dès qu'ils entrent en contact avec la muqueuse buccale* et *la première manifestation de ce fait* est la *couleur rouge de la figure*, la dilatation des vaisseaux de la face et de la tête. Il se produit parallèlement une illusion *d'augmentation de température*, une sensation agréable de chaleur, qui s'exagère encore tout comme la rougeur de la face, après que la boisson a passé dans l'estomac. Cette sensation de chaleur est produite par la dilatation des vaisseaux périphériques cutanés, que nous interprétons toujours comme sensation de chaleur, comme vice versa nous interprétons comme froid la contraction de ces mêmes vaisseaux. Puis se manifestent les effets physiologiques, toxiques, de l'alcool, qui conduisent finalement à *la perte de la conscience, à un sommeil profond avec perte de la sensibilité réflexe*,

à un ralentissement du pouls, à un ralentissement de la respiration, à un abaissement de la pression sanguine et de la température, en un mot à une narcose profonde et complète.

Cette *narcose* profonde et complète est précédée d'un stade *d'excitation*, stade de bien-être, d'humeur qui, à l'aspect superficiel, fait croire que sous l'influence de l'alcool et de la boisson alcoolique l'activité du cerveau et du système nerveux central se trouve accrue et que les divers segments de ces systèmes sont en état d'hyperfonction. Ce fait n'est pas impossible a priori. La suractivité pourrait être la manifestation d'une irritation légère, la scène finale, la narcose, celle de l'irritation excessive, de l'épuisement. Mais ce n'est pas là le cas. Il n'existe jusqu'ici aucune preuve pour démontrer que l'usage de boissons alcooliques améliore ou relève les opérations intellectuelles (KRAEPELIN). Les expériences de KREMER prouvent, entre autres choses, à l'évidence que déjà une opération psychique aussi simple que la sensation tactile se trouve réduite sous l'influence de l'usage d'alcool. Les pointes du compas de WEBER doivent être écartées plus loin qu'à l'état normal pour déterminer, après usage d'alcool, des sensations séparées. La finesse du sens tactile se trouve donc émoussée. La même chose se passe pour les autres opérations sensorielles, malgré que l'on ne possède pas, dans l'espèce, de preuves directes. Et quant à la sensation subjective de bien-être, de bonne humeur, les signes objectifs d'élocution facile, de loquacité, ils résultent de la paralysie lente et progressive des centres psychiques les plus élevés. Les centres, qui auparavant nous fournissaient des souvenirs mélancoliques, qui provoquaient des situations somatiques et psychiques désagréables, se mettent à sommeiller; les centres inhibitoires de la domination personnelle montrent un affaiblissement manifeste et donnent lieu à un laisser-aller spécial, qui en cas d'usage prolongé, s'accentue sans cesse. La plupart des individus offrent de la témérité, de la légérète, de l'indiscrétion, du caquet („Redseligkeit"). Les gens timides n'ont plus conscience de leur faiblesse. Les barrières de l'empire sur soi-même et de la connaissance de soi-même sont rompues, et ceux qui en temps normal osent à peine ouvrir la bouche, causent maintenant de tout et d'autre chose encore; ils font, quand l'occasion s'en présente, des discours „coram populo", trahissent leurs secrets les plus intimes. Chez eux, comme chez ceux qui sont plutôt téméraires par nature, les *centres inhibitoires des mouvements associés*, dont la fonction bien développée caractérise à un si haut degré l'homme maître de lui-même, l'homme vraîment civilisé, qui a conscience de ce qu'il veut (de sorte qu'il ne dit, ne fait rien de plus que ce qui est nécessaire pour accomplir l'acte intentionnel dans son intégrité)

perdent également leur influence. Il se produit des gestes outrés, irrationnels, des balancements de bras, des mouvements des membres inférieurs; il existe de l'agitation mais aussi de l'impuissance pour exécuter correctement un mouvement voulu. Libres de la domination des centres de contrôle, les représentations mentales et les idées errent dans une course ininterrompue. C'est comme si de nouvelles voies d'association s'ouvraient. La parole prononcée par un pareil individu surexcité, paraît amusante, pétillante, pleine d'esprit. Je dis paraît, car si l'apparence est souvent trompeuse, c'est bien ici le cas. Regardez au soleil de la saine raison ces manifestations spontanées et vous remarquerez en général que l'intelligence n'y gagne pas, mais qu'elle y perd. Personne de vous n'ignore que les vins et les boissons alcooliques paralysent l'un après l'autre dans l'ordre anatomique et physiologique les divers centres cérébraux, en commençant par les plus élevés, et que finalement ils les mettent dans un état „perinde ac cadaver". Des mouvements semblables à ceux de la chorée, des représentations mentales semblables à celles qui se produisent au début du sommeil ou dans le rêve, une diminution de fonction des centres d'inhibition et de contrôle, une surdité lentement progressive, qui commence par la non perception de sensations désagréables, qui soulage donc, et qui se transforme ensuite en un engourdissement agréable, de la surexcitation motrice, etc., enfin de l'inconscience et un sommeil profond et intense, voilà la bilan de l'empoisonnement aigu par l'alcool. L'ivresse est un symptôme d'intoxication et *l'alcool est un poison cérébral.* Cette dernière expression est une vérité à crever les yeux. Et ce n'est pas moi qui l'ai avançée le premier. Cette expression meurtrière paraît avoir une signification plus grande qu'elle n'a en réalité. Elle paraît constituer l'oraison funèbre de l'usage de l'alcool et des boissons alcooliques, mais au fond elle ne vise tout au plus qu'à indiquer que c'est le cerveau qui manifeste une affinité particulière pour l'alcool.

L'action *générale de l'alcool est de nature paralysante, narcotisante.* Si l'on veut apprendre à la connaître exactement, indépendamment de toute action locale, il ne nous reste qu'à recourir à l'injection intraveineuse. Les expériences instituées dans cette voie par Daremberg, Jouffroy, Serveaux, dans lesquelles les boissons spiritueuses furent injectées lentement et à faibles doses, nous renseignent tout d'abord sur les doses toxiques et mortelles. Or celles-ci ne varient absolument pas exclusivement pour les divers liquides alcooliques d'après leur teneur en alcool éthylique. La quantité nécessaire par kilogramme pour tuer l'animal, le soi-disant équivalent toxique, est par exemple:

	Teneur en alcool:	équiv. toxique.
pour l'alcool pur	100	11.70
pour le cognac jeune	59	11.41
pour le vin		9.41
pour le Kirsch	40—50°/₀	8.40

Mais il existe en outre une *différence entre l'alcool rectifié du commerce et l'alcool chimiquement pur*. Ce dernier avec un équivalent toxique de 8.65 (ce chiffre se rapporte au chien tandis que les autres chiffres du tableau ci-dessus, où par erreur on a mis vin (wijn) au lieu d'eau de vie (brandewijn), erreur que je vous prie de corriger, se rapportent au lapin) paraît moins toxique que l'alcool rectifié du commerce avec un équivalent toxique de 7.45 (JOUFFROY).

La toxicité des boissons alcooliques dépend donc bien réellement et de leur teneur en alcool et des produits qui s'ajoutent à ce dernier. Le *tableau de l'empoisonnement par l'alcool éthylique en injection intraveineuse* comporte les symptômes constants suivants: 1. abaissement de la température, 2. diminution de l'irritabilité réflexe; 3. accélération suivie de ralentissement de la respiration. Les modifications que subit la fonction du coeur ne sont *ni* constantes, *ni* uniformes, mais d'un caractère très variable. On observe souvent du tremblement, des convulsions, des mouvements choréiformes; le myosis est plus fréquent que la mydriase et la salivation abondante du début montre que l'alcool, qui circule dans le sang, s'élimine également par les glandes salivaires. Vous observerez le tableau du véritable empoisonnement par l'alcool éthylique chez cette grenouille qui se trouve déjà depuis une demi-heure dans une solution très diluée, à peine odorante, d'alcool éthylique. Lorsque je l'y mis, elle ne s'épargna aucune peine pour s'échapper de ce liquide irritant, de sorte que sur le vase l'on a dû mettre une planchette surmontée d'un poids. Actuellement l'animal, comme vous le voyez, est totalement paralysé; l'excitabilité réflexe a totalement disparu; elle se présente dans un état „perinde ac cadaver", malgré que le coeur batte encore à son aise et qu'avant de se paralyser l'animal ait manifesté des états cataleptiques particuliers, tels que je les ai décrits à propos de la santonine (I, p. 241).

Arrêtons nous un instant à ces symptômes et aux mouvements choréiformes déterminés par l'injection intraveineuse. L'organisation du cerveau de la grenouille n'est pas favorable à l'éclosion d'une véritable exaltation, de symptômes réels d'excitation. Et cependant ces signes existent chez la grenouille tout comme chez le pigeon. Or si, chez le pigeon, on extirpe le cerveau et les

couches optiques et si l'on intoxique ces animaux écérébrés par l'alcool (éther, chloroforme), on ne constate plus la moindre trace d'excitation et l'on ne constate dès le début que de la dépression, de la paralysie. Cette expérience prouve à l'évidence (Baratynzky) la justesse de la théorie qui regarde l'excitation alcoolique comme due à une paralysie des centres psychiques supérieurs.

Les expériences que nous venons de relater nous mettent en état d'apprendre à connaître l'action générale pure de l'alcool, abstraction faite de toute action locale, mais il ne peut être question de rapporter les résultats obtenus à la pratique. La même conclusion s'applique à l'inhalation d'air ayant passé par de l'alcool bouillant, mais dans un autre sens, puisque dans ce cas les animaux, s'ils séjournent dans un espace bien ventilé, n'absorbent jamais assez d'alcool pour subir une narcose complète. Dans les expériences de ce genre qui j'ai instituées avec le Dr. Zeehuisen sur le lapin, nous pûmes bien observer des symptômes d'excitation, même de légères convulsions et un début de paralysie, mais jamais une paralysie véritable.

Mais abandonnons les modes d'administration purement scientifiques et recourons aux modes ordinaires et bornons nous aux symptômes de paralysie, qui caractérisent l'intoxication alcoolique. Nous constaterons qu'en tout cas *l'action paralysante* de l'alcool ressort manifestement de son effet sur l'irritabilité réflexe. Il n'est jamais question, comme l'ont démontré Meihuizen et tout récemment encore Scheffer d'une façon irréfutable, de *l'augmentation de l'irritabilité réflexe comme signe d'action générale.* Dès que l'alcool circule dans le sang, il *déprime l'irritabilité réflexe* et l'injection d'alcool (1—2 gr. par kilo) dans le sang d'animaux rendus artificiellement épileptiques (par lésions de l'écore cérébrale) fait cesser aussitôt les convulsions (Danio). L'action paralysante résulte aussi de l'influence exercée par l'alcool sur le *travail musculaire.* Tout le monde sait que dans l'ivresse le pouvoir de coordination se perd et qu'on observe le tableau de la chorée associé à celui du tabes et à celui de la paralysie labio-glosso-laryngée, jusqu'à ce qu'arrive la paralysie générale. Les boissons alcooliques, prises à doses relativement modérées, produisent la somnolence et le ralentissement des mouvements musculaires. Ce fait a récemment encore été démontré par les expériences de Guillery. Cet auteur vit diminuer manifestement, sous l'influence de l'alcool, la vitesse de rotation du globe oculaire et observa notamment dans ces expériences une réduction notable du champ de rotation autour de l'axe visuel. Donné à de plus faibles doses encore, l'alcool peut il déterminer un effet excitant sur le travail musculaire? Voilà une question qui dans ces derniers temps a fait verser des flots

d'encre et fait éclore une longue série d'expériences. L'ergographe de Mosso a fourni ici des résultats tout aussi fâcheux que dans la question du sucre. Je ne veux toutefois pas trop insister sur les reproches que j'ai à faire valoir contre les résultats obtenus au moyen de cet instrument. Les conclusions de Frey, Destrée, Tavernari, Scheffer, sont en effet unanimes et prouvent que l'alcool (ou une boisson alcoolique), pris à dose modérée, exagère le travail utile du muscle non fatigué, mais surtout du musle fatigué, que cet effet se montre presque instantanément et passe rapidement et est suivi d'une *diminution notable*, *bien constatée dans toutes les épreuves*, de l'effet utile du travail musculaire. Scheffer a le plus approfondi la question. Outre ses auto-expériences, il a institué des recherches très ingénieuses sur la grenouille, qui l'ont conduit à la conclusion que l'alcool est un excitant vrai du système nerveux moteur périphérique. L'excitation ne s'opère pas sur le muscle strié lui-même, car sur celui-ci l'alcool, d'après Scheffer, a une influence ou nulle ou paralysante (Kobert). Scheffer considère donc l'alcool comme une espèce d'antagoniste physiologique du curare. D'après lui, tandis que vis à vis des autres agents chimiques (chloroforme, éther) les nerfs sont ordinairement beaucoup moins sensibles que les muscles (Zennek), vis à vis de l'alcool au contraire les nerfs sont plus sensibles que les muscles. Mais ce n'est certes pas là le dernier mot de la science. En effet Gioffredi, contrairement à Scheffer, constate bien chez la grenouille un stade préalable d'excitation dans le nerf moteur, mais ce stade est *fugace* et non *constant*. Dans les expériences de Scheffer ce stade durait quelquefois plusieurs heures et se montrait d'une façon constante.

Les différences de sensibilité entre les nerfs moteurs périphériques et le système nerveux central vis-à-vis de l'alcool, comme Scheffer se trouve forcé à les admettre, ne ressortent d'autre part pas des altérations histologiques de ces deux organes sous l'influence d'un usage prolongé et excessif d'alcool. L'étude de Vas et celle de Spaink se complètent à ce point de vue l'une l'autre et montrent que l'alcoolisme chronique amène *des processus dégénératifs de la même espèce tant dans le système nerveux périphérique que central.* Mais tout ceci ne détruit en rien le fait, bien constaté chez l'homme, qu'immédiatement après l'emploi de boissons alcooliques *on constate un plus grand effet du travail musculaire*, très passager il est vrai, peu important, mais néanmoins indiscutable. Doit on attribuer ce fait à une *irritation des nerfs moteurs* ou bien à une *diminution de la sensation de fatigue?* A mon avis, il ne s'agit ici ni de l'une de l'autre. On se trouve ici devant une *excitation vraie du système nerveux central.* Il s'agit d'un effet produit non par la molécule d'al-

cool qui, après passage dans le sang, imprègne les neurones, mais par un processus réflexe qui transporte l'irritant appliqué sur la muqueuse de la bouche, de la gorge, de l'estomac (ou l'exagération du mouvement moléculaire exercé sur ces muqueuses) aux centres psycho-moteurs, comme c'est le cas de tout irritant fort qu'on applique brusquement sur le système nerveux central par la voie des nerfs sensoriels ou sensibles (Tuschreiz). Il résulte des observations de HOFBAUER que cet irritant brusque dans les recherches ergographiques fait monter directement l'effort au delà de la normale, comme le fait le coup de fouet, qui à son tour irrite presque instantanément, mais très passagèrement, les centres psycho-moteurs par voie réflexe de telle sorte que le cheval paresseux ou fatigué produit durant quelques minutes beaucoup plus de travail. Il s'agit ici de nouveau d'une action topique de l'alcool et des boissons alcooliques, qui doit être *très* passagère et qu'on ne peut entretenir par des doses répétées, parce que le fait est rendu impossible par l'action résorptive, c.-à-d. parce que l'alcool, qui baigne les neurones, y produit déjà à faible dose du déchet marqué.

HARNACK a appelé jadis à juste titre l'attention sur ce fait que des doses modérées et légères d'alcool peuvent simultanément, c. à d. à un seul et même moment, produire des effets excitants et paralysants, relevant la fonction et la déprimant. Les deux tranchants, avec lesquels coupe ce couteau, sont l'action topique, qui détermine les effets irritants, et l'action générale qui provoque les effets paralysants.

Nous devons encore exposer certaines actions générales et résorptives de l'alcool et des boissons alcooliques avant de traiter de son emploi en clinique. Signalons en premier lieu *l'abaissement de température* provoqué par l'alcool. On le constate à peine après usage interne de doses modérées (FOKKER) et il va, après ingurgitation d'une $^1/_2$ bouteille de champagne, de 100 c.c. de genièvre (ROMEYN) jusqu'à maximum 2, 3 dixièmes de degré Celsius. La température ne s'abaisse d'une façon sensible qu'après usage *de fortes doses*, ayant un effet *absolument narcotisant.* Elle peut dans ce cas, comme vous vous en souvenez, quand la narcose est totale et quand le patient s'expose au refroidissement (les ivrognes en hiver) descendre même de quelques degrés en dessous de 30° C. On place habituellement *la cause de cet abaissement de température* dans la *dilatation des vaisseaux périphériques*, dans la rougeur de la figure, dans l'augmentation de perte de calorique. Il existe nécessairement un rapport entre l'un et l'autre. L'alcool est un angioplégique périphérique et central, mais il n'est pas les deux à la fois. *La dilatation des vaisseaux périphériques de la face* se produit

à peu pris instantanément à une période où il n'est pas encore question d'abaissement de température et peut-être d'une facon exclusive, parce que *l'alcool par évaporation et imbibition atteint les vaisseaux périphériques faciaux.* On constate à peine à ce moment un abaissement de la tension sanguine. *Ce n'est que beaucoup plus tard*, après que l'alcool circule dans le sang, qu'on observe la paralysie du centre vaso-moteur parallèlement à la paralysie des autres centres de la moelle allongée. Aussi *l'augmentation de perte de calorique ne suffit-elle pas à expliquer l'abaissement de la température.* Il faut y ajouter la *restriction de la production de calorique*, *la réduction des échanges organiques;* en effet, quand la *perte de l'irritabilité réflexe* est absolue, même le froid n'est plus capable d'influencer les échanges organiques par voie réflexe.

Signalons en second lieu l'influence de l'alcool absorbé sur la circulation. Et disons aussitôt, comme suite à ce que nous venons de rapporter à propos de la dilatation vasculaire périphérique et de l'abaissement de la tension sanguine, que le *volume de sang*, qui traverse dans l'unité de temps par ex. *le cerveau*, mais aussi les autres organes internes, *diminue sous l'influence de l'alcool et des boissons alcooliques*, comme il résulte des expériences de Roy et Sherrington et comme cela ressort a priori de l'engorgement vasculaire cutané.

Mais c'est surtout l'organe central de la circulation, le *coeur*, dont la sensibilité vis-à-vis de l'alcool et des boissons alcooliques présente de l'intérêt. Nous avons déjà signalé l'action réflexe de l'irritation buccale, oesophagienne et gastrique, produite par les boissons spiritueuses, sur la fréquence du pouls et sur la tension sanguine. Elle consiste dans une légère accélération du pouls et une augmentation de la pression sanguine et certes pas dans un abaissement de cette dernière. Mais il faut attribuer ici un rôle important à l'irritabilité variable des individus. L'action résorptive de l'alcool sur le *coeur et la circulation* consiste au contraire, en cas de fortes doses, dans le *ralentissement du pouls*, *l'affaiblissement du coeur et l'abaissement de la tension sanguine.* Il ne peut en être autrement, car tous les centres de la moelle allongée se paralysent et le vague lui-même n'est pas atteint d'une façon élective (Gutnikow).

Mais comment *le coeur isolé se comporte-t-il vis-à-vis de l'alcool?* L'alcool peut-il être considéré comme un cardiotonique ou faut il le classer comme cardioplégique? L'alcool revendique ces deux actions. L'alcool à dose modérée (jusqu'à 0,3$^0/_0$) peut se montrer *totalement indifférent* (Dieballa) pour le *coeur isolé de grenouille*, mais il peut constituer aussi *un irritant*, qui exagère les processus chimiques du coeur et en active la fonction (Boeke). La concen-

tration qui détermine cet effet paraît très variable pour les divers individus. Par contre, chez tous les individus, il n'est pas difficile de trouver une concentration *qui est nocive pour le coeur.* Pour le *coeur isolé de mammifère* (HEMMETER, BOCK, BOEKE) il est difficile de surprendre l'action irritante de l'alcool, mais on peut affirmer sans crainte de se tromper que de *faibles doses ne se montrent pas nocives* et que le coeur supporte même assez longtemps des doses massives. *Si la dose toutefois dépasse une certaine limite*, l'effet nocif *cardioplégique* se manifeste par une moindre intensité des systoles, la durée plus longue des diastoles, la diminution de fréquence et d'effet utile.

Vient ensuite la *respiration*, à propos de laquelle nous avons déjà donné des détails en parlant de l'action locale de l'alcool. Il faut seulement y ajouter que *l'action résorptive* se manifeste ici également par une *dépression du centre respiratoire*, par une notable diminution de fréquence et par une profondeur plus grande de chaque mouvement respiratoire.

Il y a encore deux organes dont la sensibilité pour l'alcool et les boissons alcooliques a été depuis longtemps mise en lumière par la sagacité des médecins. C'est en premier lieu le *foie*. En cas d'usage interne, le foie constitue la première barrière qui arrête l'alcool et avec une force telle que le foie d'animaux empoisonnés par l'alcool est plus toxique que le foie d'animaux normaux (GIOFFREDI). La teneur en glycogène augmente sous cette influence plutôt qu'elle ne diminue. C'est là un effet réflexe (NEBELTHAU) que l'on a constaté aussi pour l'éther et le chloroforme (CL. BERNARD), tandis qu'il n'est aucunément question d'une diminution de la sécrétion biliaire (RUTHERFORD). Mais l'alcool (et puis les esters qui sont renfermés dans les boissons alcooliques), principe irritant, entre en contact direct avec le tissu du foie. Et si ce contact se répète, on voit nécessairement survenir des troubles pathologiques histologiques et fonctionnels. D'autant plus que la muqueuse du tractus intestinal subit par l'apport constant de boisson une inflammation chronique, de même que les glandes gastriques et intestinales. Il en résulte que le foie reçoit encore des *éléments de désassimilation anormaux.* Peut-être faut-il aussi tenir compte de la propagation directe du processus inflammatoire intestinal par la voie du canal cholédoque, mais, quoiqu'il en soit, l'observation clinique (VIOLA constata, à Venise, sur 95 cas confirmés de cirrhose hépatique vulgaire, pas moins de 73 cas, qui avaient comme cause l'alcoolisme chronique) et l'expérimentation (RECHTER, MARTENS, SCAGLIOSI, LAFFITTE, DUJARDIN-BEAUMETZ et AUDIGÉ) prouvent qu'il existe un rapport causal entre l'alcoolisme chronique et la cirrhose du foie. On ne peut entretemps pas oublier de tenir compte de la

grande influence exercée par l'état individuel (alimentation, hygiène, âge) et de la composition physico-chimique de la boisson spiritueuse utilisée.

Le second organe est *le rein* ou *les reins*. Les boissons alcooliques faibles, surtout celles renfermant des esters, sont de par leur forte tension osmotique des diurétiques (III, 251), capables, déjà après une seule administration, de provoquer, chez certains individus de l'inflammation des canalicules rénaux, de sorte que l'on trouve dans l'urine des leucocytes et des cylindres hyalins. Dans les expériences de von Kahlden l'alcoolisme chronique provoqua chez l'animal la dégénérescence graisseuse des cellules épithéliales spécifiques, des infarctus dans le tissu du rein, le développement d'une grande quantité de tissu cellulaire interstitiel. Ceci correspond à l'observation médicale d'après laquelle parmi les moments étiologiques des scléroses diffuses et interstitielles du rein l'usage de boissons fortes joue un rôle prépondérant.

QUATRE-VINGT TROISIÈME CONFÉRENCE.

Alcool et boissons alcooliques.

(Suite).

Combustion de l'alcool dans l'organisme. Elimination de l'alcool non comburé par les reins, la peau, les poumons et l'intestin. Fixation provisoire dans les organes: foie, cerveau. Transformation en acétates. Influence de l'alcool sur les échanges organiques. Action du cognac. Augmentation de l'acide urique. Influence de l'alcool sur l'élimination de l'acide phosphorique, sur l'alcalinité du sang, etc. Empoisonnement aigu et chronique par l'alcool. Formes diverses de l'alcoolisme chronique: absinthisme, cirrhose hépatique et troubles digestifs, affections cardiaques, névroses alcooliques, névrites alcooliques. Résistance moindre des alcooliques chroniques vis-à-vis des maladies infectieuses. Expériences confirmatives chez l'animal. Traitement de l'alcoolisme chronique. Sérum antiéthylique. *Emploi thérapeutique. Usage interne:* effets analeptiques et leur indication. Alcool et boissons alcooliques comme diurétiques, carminatifs, hématiques. Contre-indications. Idiosyncrasie. Alcoolophiles. *Mode d'administration:* meilleur mode d'administration: diverses variétés de vins et avantages des vins. Mélange de LIEBREICH. Eau-de-vie, rhum, cognac. Vins et boissons alcooliques chez les enfants. *Usage externe:* comme pansement antiseptique, pour les soins de la bouche, comme dentifrice. Emploi en lavement et en injection sous-cutanée. Injection parenchymateuse d'alcool dans les hernies, les kystes, les néoplasmes malins.

Tentatives pour bannir l'alcool de la thérapeutique. Vins sans alcool.

Alcools autres que l'alcool éthylique. Leur toxicité et signification de leur mélange (ainsi que celui du furfurol) avec l'alcool éthylique. Toxicité faible des alcools en général et de l'alcool éthylique en particulier vis-à-vis des organismes inférieurs.

Nous venons de passer rapidement en revue les modifications produites par l'alcool et par les boissons alcooliques à la surface du corps et dans le milieu intérieur. Voyons maintenant quel est le sort réservé à l'alcool dans l'organisme et quelle est l'action de l'alcool sur les échanges organiques. *L'alcool est comburé* en majeure partie dans l'organisme. Aucun doute ne peut subsister à cet égard; ce fait se vérifie tant après l'usage interne qu'après l'injection dans le sang. BODLANDER a trouvé que 3 à $3\frac{1}{2}$ % seulement de l'alcool ingéré se retrouve comme tel dans les excreta. Ce chiffre est probablement trop faible, mais on peut affirmer que 90 % de l'alcool ingéré est détruit dans l'organisme (STRASSMANN). Autrefois on croyait que l'alcool s'oxydait en totalité dans le corps. Mais depuis que LIEBEN nous a fourni dans la réaction de l'iodo-

forme (addition au liquide d'iode et de potasse caustique) un réactif extrêmement sensible permettant de déceler des traces d'alcool, nous savons qu'une faible quantité de l'alcool ingéré, apparemment d'autant plus faible que la dose d'alcool est plus petite, échappe à l'oxydation et s'élimine par les reins, les poumons et la peau. Le tableau suivant nous donne une idée de l'élimination par ces diverses voies, après l'administration de doses telles qu'on peut les considérer comme capables de produire l'ivresse :

Quantité d'alcool éliminé indiquée en °/₀ de l'alcool ingéré.

Organes d'élimination.	*Chien.*	*Homme.*
Reins	1.576	1.177
Peau	0	0.148
Poumons	1.946	1.598
Intestin	0	0
	3.522°/₀	2.923°/₀

L'élimination par les poumons est relativement la plus active. N'y aurait-il pas ici peut-être une erreur causée par la volatilité de l'alcool contenu dans le tube digestif, alcool qui se mélange facilement à l'air des poumons? Comme STRASSMAN et BENEDICI, dans leurs expériences, n'ont pas davantage tenu compte de cette source d'erreur, j'estime, quant à moi, que l'élimination de l'alcool par les poumons n'est pas douteuse — elle a d'ailleurs été rigoureusement démontrée par BINET (injection sous-cutanée, réaction de l'iodoforme) — mais j'hésite à attribuer au poumon le rôle d'organe éliminateur par excellence de l'alcool non modifié. Si l'alcool qui circule dans le sang s'éliminait aussi facilement par les poumons, comment expliquer que GRÉHANT, après injection d'alcool dans le sang, ait pu l'y retrouver encore après 18 heures? On a fréquemment cherché à déterminer si l'alcool, pris à dose modérée, passe dans le lait, mais les opinions exprimées à ce sujet sont divergentes. Quand la dose est suffisante pour produire l'ivresse, l'alcool passe sans aucun doute dans le lait (POHL, KLINGEMANN, ROSEMANN). D'autre part on conçoit aisément que chez les animaux pleins, le sang de la mère tout comme celui du foetus contient une même proportion d'alcool après administration de cette substance (NICLOUX).

Les recherches de GIOFFREDI qui, trouva dans le foie un tiers, dans le cerveau un cinquième, dans les poumons un dizième de l'alcool administré peu de temps auparavant, démontrent que l'alcool se *fixe* également dans les organes, ne fut-ce que pour peu temps. Chez un suicidé qui s'était empoisonné par l'absinthe, PAULY et BONNE trouvèrent dans le cerveau une quantité d'alcool

à peu près double de celle contenue dans le foie, et l'examen fort intéressant d'un alcoolique, pratiqué au bureau de recherches de Breslau, montra que sur 15 grammes d'alcool absolu que contenait le cadavre, la moitié, soit 7.5 gr., se trouvait encore dans l'estomac et dans l'intestin, tandis que le reste fut retrouvé dans le coeur, les poumons, la rate, le foie et les reins.

L'alcool s'oxyde donc dans l'organisme, mais cette oxydation s'opère lentement; cependant, après administration d'une dose unique, on n'en retrouve plus la moindre trace après 24 heures. *Les produits ultimes de cette combsution sont naturellement l'acide carbonique et l'eau.* On ne sait pas au juste s'il se forme des produits intermédiaires. La présence de l'aldéhyde n'a pas été démontrée avec certitude (Pohl). R. Dubois a trouvé des acétates dans l'estomac dans les cas où le contenu de cet organe était fortement acide, et comme Thomas a constaté que durant la narcose alcoolique, l'alcalinité du sang était considérablement diminuée, il est certain que des acétates (et les sels d'acides gras) se forment comme produits intermédiaires. Les acétates s'oxydant à leur tour avec production de CO_2 et de H_2O, il en résulte que la chaleur totale de combustion de l'alcool oxydé profite à l'organisme (Wolters).

Nous sommes *ainsi* amené à examiner la question, encore toujours controversée, de savoir si l'on a le droit d'appeler l'alcool, avec Liebig, un *aliment respiratoire* et avec Moleschott, un aliment d'épargne. L'alcool peut revendiquer cette double qualité, mais seulement dans ce sens, qu'il produit de la chaleur de combustion, qui rapproche davantage de l'unité le coefficient respiratoire, et qu'il épargne la graisse ou les hydrates de carbone, car après un usage modéré d'alcool, la quantité de CO_2 n'est pas augmentée. Lorsque de jeunes animaux, provenant d'une même portée, nourris de la même manière et élevés dans les mêmes conditions, reçoivent de l'alcool avec leur nourriture, leurs tissus deviennent incontestablement plus riches en graisse (la proportion de graisse, comparée à celle des animaux de contrôle, est de 2,7, 2,47, 2,73 : 1 (représentant la quantité normale) Strassmann). Mais la discussion porte surtout sur le point de savoir *si l'albumine est épargnée* et comment se comportent les échanges nutritifs dans leur ensemble. De nombreuses expériences instituées chez l'homme (l'alcool sous forme de bière, bordeaux, genièvre, fut mélangé aux aliments), par la U. S. Department of Agriculture (1898) dans les meilleures conditions et réunies sous la titre „A digest of metabolism experiments" nous apprennent que *des quantités modérées d'alcool n'ont guère d'influence sur les échanges azotés;* que cette influence ne se manifeste que chez les personnes non habituées à son usage; que la destruction de l'albumine diminue légèrement quand la dose d'alcool

est suffisante pour produire une légère ébriété, mais qu'ici les circonstances individuelles et les conditions de nutrition, dans lesquelles se trouve le sujet au moment de l'expérience, jouent un rôle important. Les expériences ultérieures de Miura, Offer, Rosemann et d'autres, confirment ces conclusions, qui sont presque unanimement (Neumann) admises aujourd'hui. Mais, je le répète, tout dépend ici des conditions dans lesquelles se trouve l'organisme au moment où l'alcool est administré ainsi que des doses (v. Noorden, Stammreich et d'autres). Vous comprenez qu'il doit en être ainsi, de même que vous ne serez pas surpris par le résultat des expériences de Combemale, qui constata que des animaux bien nourris résistent facilement à l'action de l'alcool, tandis qu'une nutrition défectueuse et des conditions d'affaiblissement favorisent l'apparition des phénomènes d'intoxication et les aggravent.

Malheureusement toutes ces expériences ne peuvent être comparées entre elles. L'opinion „tout à fait illogique, qui ne voit dans les boissons alcooliques, quelles qu'elles soient, qu'une simple solution d'alcool éthylique, est cause que les expérimentateurs ajoutent aux aliments qui du cognac, qui du rhum, qui du bordeaux, qui de l'alcool éthylique pur, et tiennent exclusivement compte de l'alcool contenu dans ces boissons. Est il donc indifférent, lorsqu'on institue des recherches sur les échanges organiques, etc., que la quantité d'albumine nécessaire à l'organisme soit administrée sous forme d'albumine pure cristallisée, sous forme d'oeufs, de viande de boeuf, de viande de veau, de poisson, de foie, de rate, de volaille, d'huîtres, de champignons, et quelqu'un oserait-il rapporter uniquement à leur teneur en albumine les résultats obtenus avec ces divers aliments? Voilà pourquoi il importe d'insister tout particulièrement sur les recherches minutieuses et systématiques relatives à *l'action du cognac chez l'homme bien portant soumis à la diète lactée.* Elles ont permis de constater une augmentation du poids du corps, une résorption plus active, une diminution de l'assimilation et de la transformation de l'azote, une diminution de la proportion entre les sulfates neutres et les sulfates acides contenus dans l'urine, une déperdition plus considérable d'eau par les poumons (Schendrikowsky et Dombrowsky).

Maintenant que nous avons envisagé l'élimination totale de l'azote comme moyen d'appréciation des échanges azotés, il me reste à examiner si l'élimination des divers produits ultimes azotés contenus dans l'urine n'est pas modifiée par l'ingestion d'alcool (ou de boissons alcooliques). Je vous signalerai tout d'abord que la quantité *d'acide urique éliminée par les urines est augmentée, voire même fréquemment doublée*, quand l'alcool est ingéré à dose assez forte (Chittenden). J'attribue ce phénomène à la diminution des

processus d'oxydation dans les tissus. Le ralentissement considérable des processus d'oxydation sous l'influence de l'alcool a également pour conséquence l'apparition de phénol dans l'urine (SIMANOWSKY et SCHOUMOFF), ainsi qu'une diminution de la proportion entre les sulfates neutres et les sulfates acides (v. plus haut).

La sensibilité du système nerveux vis-à-vis de l'alcool, dont il faut chercher la cause dans l'affinité chimique de l'alcool pour la lécithine, nous amène à nous demander si l'on constate également dans l'urine la présence *en quantité plus abondante des produits de destruction de la lécithine, notamment l'acide phosphorique et l'acide glycérophosphorique.* Déjà STRÜBING, après l'ingestion de doses suffisantes pour déterminer une action dépressive, trouva une augmentation évidente de la quantité absolue et relative de P_2O_5 contenue dans l'urine, et les recherches instituées par le docteur ROMEIJN dans le laboratoire du prof. FORSTER, d'Amsterdam, ont élucidé complètement cette question. Chez un homme bien portant, après un jeune de 21 à 48 heures, l'ingestion de l'alcool rectifié étendu d'eau, ou bien du genièvre vieux, est suivie d'une excitation relativement modérée, tandis qu'on observe de la dépression, des nausées, parfois même des vomissements; dans ces conditions outre une augmentation légère des échanges azotés, il se produit une *élimination tellement considérable d'acide phosphorique par les urines* que la proportion $N : P_2O_5$ est manifestement modifiée. Les résultats de cette expérience montrent à l'évidence que l'alcool ne saurait être considéré comme un aliment. Mais d'autre part les conditions, dans lesquelles ROMEIJN a institué ses expériences, sont tout à fait spéciales et ne se réalisent guère dans la vie. La modification du rapport $N : P_2O_5$, que l'on trouve dans l'urine après absorption de fortes quantités d'alcool, se retrouve dans le cerveau des lapins intoxiqués par l'alcool (ROMEIJN). STRÜBING admettait que les excitants en général, et par conséquent aussi l'alcool à dose excitante, exercent une influence restrictive sur l'élimination de l'acide phosphorique et produisent une diminution du rapport $N : P_2O_5$, mais ses recherches personnelles ne fournissent en aucune façon une base suffisante à cette assertion. Je vous ai signalé tantôt que dans l'intoxication aiguë par l'alcool l'alcalinité du sang diminue; j'ajouterai que le nombre des globules rouges ne subit aucune modification constante dans ces conditions (THOMAS).

Après la description des phénomènes qui caractérisent l'empoisonnement aigu par l'alcool et les boissons alcooliques, il me reste à vous parler de *l'intoxication chronique?* Il ne faudrait pas s'attendre à ce qu'elle soit identique pour toutes les boisons alcooliques, abstraction forte des particularités individuelles. Il n'en est

pas moins évident que dans tous les ces d'alcoolisme chronique, on pourra constater deux séries de phénomènes évoluant d'une façon parallèle: 1°. les symptômes d'inflammation chronique déterminés par l'action irritante locale de la boisson alcoolique au niveau des muqueuses stomacale et intestinale, ainsi que dans le foie et les reins; 2°. les lésions organiques et fonctionnelles du système nerveux, dont le substratum chimique est directement lésé par l'alcool. Toutefois le tableau de *l'absinthisme chronique*, si magistralement esquissé par ZOLA dans l'„Assommoir", diffère tellement par les détails (LANCEREAUX, PAULY et BONNE) de *l'alcoolisme chronique des buveurs de bière*, et celui-ci à son tour est tellement différent de *l'alcoolisme chronique des buveurs de genièvre* ou de „schnaps", que si l'on peut, il est vrai, ranger toutes ces formes sous le nom d'alcoolisme chronique, on ne saurait pourtant attribuer à cette expression la même valeur qu'à celle d'hydrargyrisme ou arsenicisme chronique. C'est à juste titre que RAPHAEL DUBOIS a appelé l'alcoolisme chronique une *intoxication mixte*, dans laquelle *les substances mélangées* „les éléments du goût de jeune et du goût d'origine" n'exercent *pas seul le rôle de poison*, comme le croyait HAECK, mais dans laquelle divers éléments, le *furfurol* (dont l'équivalent toxique est de 0,24), l'alcool amylique, l'essence d'absinthe, etc., etc., produisent leurs effets toxiques *en même temps que l'alcool éthylique.* L'empoisonnement chronique par l'alcool pourrait vraiment être qualifié de Protée. Tantôt, quand la quantité d'alcool („Schnaps", genièvre, eau-de-vie) quotidiennement ingérée est relativement faible, il se manifeste par la *cirrhose hépatique* s'accompagnant de *troubles généralisés de la digestion et de l'assimilation*, et dans laquelle le foie a fini par ne plus suffire à sa tâche d'arrêter l'alcool et les „éléments" étrangers, alors que le système nerveux central est à peine affaibli; tantôt, quand l'alcoolisme chronique résulte de l'abus de boissons alcooliques relativement peu concentrées (bières, etc.), il se manifeste par des *affections cardiaques*, donnant lieu secondairement à l'hyperémie du foie et la stase rénale, ainsi que par l'épaississement des parois des artérioles, tandis que du côté du système nerveux central les troubles ne sont guère apparents (AUFRECHT); tantôt enfin, on observe toute la série des *névroses et psychoses alcooliques*, des *maladies en apparence systématisées* du cerveau et de la moelle, des *névrites périphériques*, affections dont l'origine se manifeste parfois d'une manière bien évidente, mais qui parfois ne montrent pas d'emblée leur genèse réelle, parce que du côté de l'appareil digestif, du foie et des reins, aucun trouble ne révèle l'intoxication alcoolique.

Ce que je viens de vous dire des manifestations de l'alcoolisme me paraît suffire au but de ces leçons. Je pourrais encore attirer

votre attention sur la résistance moindre qu'offrent les alcooliques aux maladies infectieuses, dont la pneumonie des buveurs avec ses symptômes cérébraux graves (pneumonie cérébrale) et son issue mortelle nous fournit un exemple si frappant. ABBOT et THOMAS, entre autres, ont étudié chez l'animal l'influence de l'intoxication alcoolique aiguë sur l'infection. ABBOT a constaté que la résistance aux streptocoques et aux coques de l'érysipèle est notablement diminuée, tandis que vis-à-vis des microbes pyogènes la résistance de l'organisme n'est guère diminuée. THOMAS a observé une diminution très considérable de la résistance au vibrion du choléra injecté directement dans le sang, mais ces expériences n'ont évidemment aucune valeur probante pour juger de la résistance au choléra développé par la voie naturelle. A ce propos, je vous rappellerai l'anecdote rapportée par C. SCHMIDT et relative à un domestique d'hôpital qui, en état d'ivresse, avala un demi-verre (soit 150 c.c.) de matières vomies par une cholérique, cuva son vin et resta en parfaite santé. D'où l'on peut conclure qu'en cette matière comme en beaucoup d'autres il faut se garder de généraliser, et l'histoire du paysan irlandais BRAWN décédé à l'âge de 120 ans, qui fut constamment ivre et qui en état d'ivresse était tellement effrayant qu'il inspirait la terreur à la mort elle-même (comme nous l'apprend son épitaphe), cette histoire, dis-je, nous démontre que l'alcoolisme chronique (BR. était un buveur de bière) ne diminue pas nécessairement la résistance vitale de l'homme (PFLÜGER).

Voyons maintenant quel est le *traitement à opposer à l'intoxication alcoolique aiguë et chronique.* Dans *l'intoxication alcoolique aiguë* on a affaire à une *narcose intense.* En réchauffant le malade, en excitant la surface cutanée, en le mettant au lit et en le frictionnant avec énergie, on observera dans la majorité des cas, même dans ceux qui s'accompagnent d'un abaissement considérable de la température, le rétablissement complet, parce que l'alcool est brûlé et s'élimine. Lorsque le patient peut absorber quelque chose, ou bien lorsque sa vie est en danger, les excitants vrais — principalement le café — ensuite le camphre, la strychnine, etc. sont avant tout indiqués.

Pour combattre *l'alcoolisme chronique* il n'existe qu'un seul remède radical: le *traitement dans un asile spécial pour alcooliques* et l'abstention totale de boissons alcooliques ou tout au moins de liqueurs fortes. Cette cure, qui doit être entreprise sous la direction *d'abstinents totaux*, avec lesquels le malade sera en contact permanent, convient surtout là où, comme c'est le cas chez les vrais alcooliques, la propension à la boisson, la *dipsomanie*, constitue le *facteur étiologique*, et où la *neurasthénie* est la *manifestation principale* de l'intoxication. Ni le traitement par le chlorure d'or préconisé

par KEELY, ni la strophantine (SKWORSOW), ni la solution de chlore (ZACKHAUER), ni la strychnine seule (III, p. 481) ou associée à la picrotoxine (KEENER), ne méritent autant de confiance que le traitement dans un „asile pour buveurs", où dans 30 à 40°/₀ des cas on obtient une guérison radicale. S'il existe chez l'alcoolique chronique une affection du coeur ou du foie, ou bien une maladie chronique de la moelle ou des nerfs périphériques, on le soignera dans un *hôpital*, tandis que l'internement dans un *asile d'aliénés* sera indiqué dans les cas où existe une psychose alcoolique.

Et que vous dire maintenant du sérum antiéthylique (sérum fourni par des chiens immunisés vis-à-vis de l'alcool éthylique), dont l'injection à des animaux sains permet à ceux-ci de supporter une dose l'alcool dépassant quatre fois la dose mortelle (MARMALDI), en tant que remède contre l'alcoolomanie (BROCA, SAPELIER et THIBAUT)? Rien, sinon que l'idée est bien „up to date" et que si elle se montre susceptible d'applications pratiques, on devra mettre à la disposition du thérapeute un sérum anti-junipérique, anti-absinthique, anti-cérévisiaque, etc., suivant la forme d'alcoolisme chronique que l'on aura à combattre. Toutefois on pourra presque se passer d'un sérum anti-vineux, car il est bien rare d'observer des signes d'alcoolisme chronique chez les buveurs de vins naturels non falsifiés, à condition qu'ils s'abstiennent de spiritueux.

Emploi thérapeutique. Stimulation, désinfection, action astringente par l'application locale sur la peau et les muqueuses, effets caustiques par injection dans les cavités kystiques et les tumeurs, et surtout action analeptique par administration interne et externe : tel est, esquissé en quelques traits, l'effet thérapeutique qu'escompte le médecin quand il recourt à l'alcool et aux boissons alcooliques. L'action analeptique est placée par le thérapeute tout à fait à l'avant-plan. Elle ne se fait pas attendre, elle est même presque instantanée; elle est de courte durée et est principalement de nature réflexe. Si l'action analeptique de l'alcool était exclusivement due à des processus d'ordre réflexe, si à l'action locale produite au bout de peu d'instants ne s'ajoutait pas l'assoupissement des centres psychiques supérieurs ainsi qu'une sensation d'euphorie, l'alcool, comme l'ammoniaque, trouverait mieux sa place dans le schéma pharmaco-thérapique parmi les médicaments à action locale. Ce sont précisément ces phénomènes dus à la résorption et se produisant dès le début qui font des boissons alcooliques un médicament tout à fait à part, qu'aucun autre ne saurait remplacer. C'est qu'en effet cette euphorie, qui tout comme la sensation de chaleur n'est rien autre qu'une illusion passagère, s'accompagne

d'une amélioration momentanée mais réelle de l'état du malade, résultant d'un meilleur fonctionnement (produit par voie réflexe) des centres importants de la moelle allongée. Pour obtenir cet effet, il faut administrer l'alcool exactement à la dose voulue; car si la quantité de boisson spiritueuse administrée est telle que l'action résorptive s'exerce sur les centres psychiques supérieurs, on a dépassé le but, et dès lors le médicament analeptique devient un narcotique.

L'action analeptique de l'alcool peut être mise à profit dans toutes les maladies aiguës et chroniques où le patient est menacé de *collapsus*, ou bien quand la résistance organique est diminuée ou qu'il existe un état adynamique: dans les maladies fébriles aiguës, en cas de pertes abondantes de sang ou de liquide. En outre, et c'est un fait dont on ne saurait négliger l'importance dans beaucoup de maladies, les boissons alcooliques sont des *diurétiques énergiques* (III, p. 251) et des *digestifs carminatifs* de premier ordre. Grâce à ces propriétés, elles exercent déjà d'une manière indirecte une action favorable sur les échanges organiques et sur la nutrition. Bien plus, quand on examine si, chez les sujets affaiblis par l'âge ou par la maladie, les boissons alcooliques ne peuvent être considérées comme des *hématiques nutritifs*, puisqu'elles sont brûlées dans l'organisme et épargnent par conséquent la graisse, on doit certainement conclure plutôt par l' affirmative que par la négative. Pour ce motif, administrées sous une forme appropriée, les boissons alcooliques méritent autant d'être rangées parmi les agents diététiques que parmi les agents médicamenteux. Comme agents *antipyrétiques*, elles ne peuvent être *d'aucune utilité*. Ce n'est qu'à dose narcotique qu'elles déterminent un abaissement de la température, dû à une diminution de la production de chaleur. Aussi cette propriété n'est-elle pas mise à profit dans le traitement des maladies fébriles, où l'alcool est indiqué uniquement comme analeptique.

Les boissons alcooliques sont naturellement contre-indiquées dans tous les cas où il existe de la congestion céphalique, des altérations profondes des parois vasculaires faisant redouter l'apoplexie, de la surexcitation, ou encore un état inflammatoire de la muqueuse gastro-intestinale. Pour la plupart des thérapeutes, l'alcool est également contre-indiqué dans les états rhumatismaux et arthritiques. Toutefois SAVIER a récemment qualifié cette opinion de préjugé; il aurait, en effet, observé en Angleterre que l'usage de boissons alcooliques non sucrées, telles que le whisky, l'eau-de-vie, est suivie chez les arthritiques et les rhumatisants d'effets plutôt avantageux que nuisibles.

Il est rare que l'administration des boissons alcooliques donne lieu à des phénomènes *d'idiosyncrasie*, comme ceux que présenta

un malade rhumatisant observé par KAEMPFER, qui chaque fois qu'il faisait usage de cognac, d'eau-de-vie de grains ou de bière, était atteint d'un érythème bulleux intense, lequel se dissipait d'ailleurs rapidement; l'éruption ne se produisait pas après l'ingestion d'alcool éthylique pur. On a bien plus fréquemment à lutter contre la tendance des malades à abuser des boissons alcooliques qu'à combattre le dégoût pour ces boissons. Les alcoolophiles et les alcooliques finissent par absorber toute boisson alcoolique qu'ils parviennent à se procurer, telle le vin de colchique quand il s'agit d'aides de pharmacie (III, 226), le vernis de gomme laque quand il s'agit d'ébénistes (j'ai observé un cas de ce genre, et j'ai connaissance d'un autre cas qui s'est présenté en 1895 à Straatsburg). Dans ce dernier cas, on trouva à l'autopsie dans le canal intestinal des fragments volumineux de consistance assez dure et de coloration rouge brunâtre. Des fragments analogues se rencontraient dans les matières fécales du malade, que j'eus l'occasion d'observer, et l'examen montra manifestement qu'ils étaient constitués par de la gomme laque.

Il n'est, à mon avis, qu'une seule boisson alcoolique se prêtant vraiment à *l'usage thérapeutique* interne: c'est le *vin*, le vin non sophistiqué, que l'on n'a pas rendu plus capiteux par l'addition d'alcool, et dont on n'a pas renforcé le bouquet par l'addition de substances aromatiques ou éthérées. Les vins constituent des boissons contenant de l'alcool éthylique à une dose variant de 8 à 9 °/₀ jusque 25 °/₀, dont l'action irritante locale est plus ou moins marquée suivant leur teneur en alcool et dont l'action résorptive à dose médicinale est tellement minime qu'elle est à peine appréciable, ou se manifeste tout au plus par une sensation de bien-être. Il me paraît douteux qu'une solution aqueuse d'alcool éthylique pur au même titre puisse donner lieu aux mêmes effets. Il est très probable, abstraction faite de l'excitation des nerfs du goût qui serait moins intense, que l'action résorptive serait plus marquée et dépasserait le but, ainsi que le montrent les expériences de ROMEIN et d'autres, qui après l'administration d'alcool éthylique observèrent à peine une sensation d'euphorie, tandis qu'ils virent aussitôt se produire de la somnolence, etc. Aussi, au point de vue des propriétés thérapeutiques, le vin diffère beaucoup plus de l'alcool que la racine d'ipéca de la céphaléine ou que la digitale de la digitaline. De même que l'emploi du semen contra expose beaucoup moins à l'intoxication par la santonine que celui de la santonine elle-même, de même qu'une trace d'aldéhyde salicylique rend l'acide salicylique naturel beaucoup moins toxique que l'acide salicylique artificiel, de même les vins, grâce aux substances qui à l'état naturel s'y trouvent associées à l'alcool (éther oenanthique, etc.), se prêtent beaucoup mieux aux usages thérapeutiques (et diététiques) que

les solutions d'alcool éthylique dans l'eau pure. L'action physiologique des vins n'a pas encore été étudiée jusqu'ici. Néanmoins il est établi que la nocivité des vins est infiniment inférieure à celle des liqueurs fortes, et c'est BIZZOZERO qui a émis l'opinion, rejetée avec horreur par les abstinents totaux, que le meilleur moyen de combattre l'alcoolisme chronique consiste à remplacer les liqueurs fortes par le vin, dont on peut bien plus aisément empêcher l'abus. Toutefois aussi longtemps qu'on n'aura pas déterminé les propriétés des divers éléments qui constituent le mélange ainsi que les propriétés du mélange lui-même, on se trouvera dans l'impossibilité d'expliquer scientifiquement ces faits d'observation.

Le médecin pourra faire un choix parmi les vins suivant qu'il cherche à obtenir un effet analeptique énergique, modéré ou faible. On peut ranger les vins dans trois catégories en prenant pour base leur teneur en alcool, à savoir:

Vins dont la teneur en alcool est:

[supérieure à 15%].		[de 15 à 10%].		[inférieure à 10%]	
Marsala . .	24%	Bordeaux . .	15%	Vin de Tokay .	9%
Porto . . .	23 „	Bourgogne .	14 „	Ruster. . . .	8 „
Madère . .	22 „	Champagne .	13 „	Cidre	7 „
Sherry. . .	19 „	Vins du Rhin.	12 „		
Malaga . .	17 „				

Mais il est évident qu'il faut tenir compte en outre d'autres éléments constituants: de la *teneur en acide carbonique* des vins mousseux, de la *teneur en sucre* des vins sucrés, de la *teneur en acides* des vins du Rhin, de la *teneur en tannin* des vins astringents et surtout de la présence des *esters volatils et du bouquet* du vin, au sujet desquels nos connaissances sont encore si incomplètes.

LIEBREICH a recommandé, comme boisson spiritueuse se prêtant aux usages thérapeutiques, un mélange d'alcool (120 p.), d'eau (200 p.), de teinture d'oranges (5 p.) et de teinture de gingembre (1 p.), mélange qui contient en volume environ 50% d'alcool. Ce mélange ne saurait remplacer le vin. Mais dans les cas de collapsus imminent, où l'administration d'un stimulant interne énergique à action rapide trouve son indication et où l'on n'a pas à sa disposition du porto ou du champagne, on a généralement recours au *cognac*, à *l'eau de vie*, au *rhum*, et en pareille circonstance le mélange de LIEBREICH convient aussi parfaitement. *L'esprit-de-vin* (eau-de-vie française pure, obtenue par distillation du bon vin: cognac), qui contient de l'éther oenanthique, constitue certainement dans ces cas le meilleur mode d'administration et doit être préféré à l'arak, au rhum, etc., bien que STERNBERG prétende qu'il n'existe pas de différence appréciable entre l'esprit-de-vin ordinaire et l'esprit-de-vin purifié au moyen du charbon, de sorte

que, d'après cet auteur, les substances mélangées aux liquides alcooliques seraient sans la moindre influence sur l'intensité et la durée de l'intoxication alcoolique.

La combinaison du vin et des boissons alcooliques avec les hématiques albumineux, l'addition de vin du Rhin à la *décoction blanche de Sydenham* (II, p. 410), l'association du *blanc d'oeuf* au cognac et à l'eau-de vie et surtout le *jaune d'oeuf* battu avec une liqueur alcoolique sous forme d'„advocaat", constituent autant de moyens excellents d'administrer le médicament nutritif sous une forme agréable et de diminuer l'action irritante locale énergique du liquide alcoolique. C'est le moment de rappeler à votre souvenir, comme types d'hématiques albumineux nutritifs (II, p. 406—415) le *koumys* des Kirghis et des Tartares, qui contient 0,5 à 1°/₀ d'alcool et le *kéfir*, dont les excellents effets dans le traitement des diarrhées viennent encore récemment d'être mis en lumière (WIKHALIEFF).

Notre Pharmacopée ne mentionne pas de *préparations galéniques* proprement dites d'alcool éthylique (les vieilles Pharmacopées donnent sous cette rubrique des recettes pour préparer le punch). Toutefois il est évident que la liqueur ammoniacale anisée, ainsi que le nitrite d'éthyle alcoolisé, la liqueur anodyne de HOFFMANN, toutes les teintures, tous les alcoolats, tous les vins peuvent être considérés comme telles.

Avant de passer à l'usage externe de l'alcool et des liquides alcooliques, il est permis de se demander s'il est utile *d'administrer ces substances aux enfants dans un but thérapeutique.* S'abstenir le plus possible de donner aux enfants, pour flatter leur goût, des substances qui agissent en même temps sur le système nerveux, est certes un bon principe; leur donner dans ce but du miel, du pain d'épices et des sucreries, est tout aussi recommandable; éviter surtout de permettre à l'enfant l'usage des spiritueux, parce que ceux-ci le rendent turbulent, brutal, audacieux, sans compter qu'ils nuisent à son cerveau et au développement de ses facultés (Mc. KENDE), est parfaitement rationnel. Mais il n'en résulte aucunément qu'en cas de menace de collapsus, soit dans les maladies infectieuses, soit dans les troubles nutritifs, on doive renoncer à administrer les vins à un enfant malade. Toutefois le cognac, le rhum, etc., à cause de leur titre alcoolique élevé et des substances qui s'y trouvent mélangées à l'alcool, ne seront pas donnés aux enfants ou bien ne le seront qu'à l'état de forte dilution. Dans tous les cas, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, il est du devoir du médecin de surveiller de près l'usage des boissons alcooliques prescrites dans un but thérapeutique. Il doit veiller à ce que par sa faute le malade ne tombe pas dans l'alcoolisme chro-

nique et il ne prescrira jamais les boissons alcooliques comme médicament diététique.

Usage externe. L'alcool est fréquemment employé pour l'usage externe. Son usage s'est encore répandu davantage dans ces derniers temps, depuis que l'on a insisté à nouveau sur les propriétés antiseptiques de l'alcool, dont nous avons déjà parlé antérieurement (I, p. 415). MINERVINI, BUMM, SALZWEDEL et ELSNER, BERTARELLI, FÜRBRINGER et FREYHAN ont répété les expériences anciennes de BUCHHOLTZ et de J. DE LA CROIX (I, p. 415), et ont spécialement mis en relief le fait que l'alcool à 50 à 60°/₀ est défavorable au développement et à la vie des microbes (il ne saurait d'ailleurs en être autrement, puisqu' à ce degré de concentration l'alcool précipite l'albumine), et qu'il conserve cette propriété lorsqu'on le mélange au savon alcalin et à d'autres substances. Ensuite LINOSSIER fit connaître l'action destructive de l'alcool tant sur les ferments organisés que sur les ferments non organisés. C'est ainsi que l'alcool *en application épidermique* prend de plus en plus le rang auquel il a droit comme agent de pansement antiseptique (la *liqueur de van Swieten* I, p. 307, III, p. 104 est une de nos vieilles connaissances) dans le traitement de *l'érysipèle*, du *phlegmon* (BEHREND, et d'une manière générale comme agent de pansement alcoolique (AHLFELD, HAUG) en chirurgie, en gynécologie, en otiatrie. Cette solution alcoolique possède en effet la propriété de produire une excitation, une dérivation, une désodorisation, en même temps qu'elle tient la peau en état de propreté grâce à la dissolution des graisses et des acides gras qu'elle détermine. Le traitement de la *gangrène due à l'acide phénique* par *l'alcool pur* (PHELP), le traitement de la péritonite par les enveloppements alcooliques (SEHRWALD) rentrent dans ce cadre. *L'eau de Cologne*, *l'alcoolat de romarin*, *l'alcoolat de lavande* conviennent à ce point de vue tout autant pour les lotions et le pansement que la *teinture d'arnica*, la *teinture de symphytum*, etc. des homéopathes, et j'ai l'espoir qu'un jour viendra où l'eau de Goulard, préparée suivant la formule de GOULARD (II, p. 297), reprendra dans l'arsenal thérapeutique le rang qu'elle occupait autrefois.

L'alcool et les boissons alcooliques jouent un rôle tout aussi important dans la préparation des *gargarismes*, des *eaux dentifrices*, etc. La *teinture de myrrhe*, la *teinture de benjoin* douées d'un parfum agréable et fréquemment employées, de même que la solution alcoolique de *menthol* qui, sous le nom *d'odol* (menthol 1,96, alcool absolu 79, eau 16 — elle contient également une certaine quantité saccharine, d'acide salicylique, de salol, et d'ester méthylsalicylique) s'est si rapidement répandue, doivent leur action stimulante, antiseptique, astringente, autant à l'alcool qu'aux substances qui s'y trouvent dissoutes.

L'administration de l'alcool en *lavements* ne me paraît pas avoir d'indications. Toutefois, si on voulait recourir à ce mode d'administration, il ne faudrait pas oublier qu'à l'état de concentration l'alcool détermine au niveau de la muqueuse intestinale une inflammation locale hémorragique avec phénomènes de nécrose, des diarrhées hémorragiques et du ténesme, ainsi que BAUM l'a encore montré récemment.

L'injection sous-cutanée d'alcool en nature comme agent analeptique (je laisse hors de compte l'injection de teinture de musc et d'alcool camphré) a été pratiquée par BROWN chez les nouveau-nés en cas d'asphyxie, ainsi que par SCHILDKROT, qui dans le choléra emploie pour l'hypodermoclyse la solution de sel marin habituelle à laquelle il ajoute $1^0/_0$ d'alcool.

L'injection parenchymateuse d'alcool est employée pour *provoquer l'inflammation*, pour détruire des néoplasies malignes, pour coaguler le contenu des kystes et déterminer l'inflammation de la paroi kystique. Il faut dans ces cas se servir de solutions concentrées, car on se propose d'obtenir des effets caustiques. SCHWALBE et SCHMIDT ont eu recours aux injections sous-cutanées d'alcool, pratiquées au pourtour de l'orifice herniaire, dans le but d'obtenir la guérison radicale de la hernie; HASSE, SCHUTZ, VULLIET et d'autres ont employé les injections intraparenchymateuses dans le traitement du carcinome; enfin VELPEAU et de nombreux chirurgiens se sont servis des injections intrakystiques pour obtenir la guérison de l'hydrocèle et des kystes ovariques. Sans aucun doute, comme je l'ai déjà fait observer antérieurement, la *teinture d'iode* employée dans ce but doit son action autant à l'alcool qu'à l'iode (II, p. 342). Bien que ces diverses méthodes de traitement, grâce aux progrès de la chirurgie moderne, soient de moins en moins usitées, elles trouvent cependant encore parfois leur application dans les cas inopérables. Aussi ne faut-il pas perdre de vue que dans ces conditions des quantités considérables d'alcool pénètrent dans le sang avec une grande facilité et déterminent des phénomènes d'intoxication; c'est pourquoi il est préférable d'injecter de faibles doses et de répéter les injections.

Je ne vous apprends rien de neuf en vous disant qu'il existe parmi les médecins un *courant d'opinion en faveur de la suppression de l'usage thérapeutique de l'alcool sous n'importe quelle forme.* Ce courant ne date pas d'hier. Plus d'une fois on a mené campagne contre l'abus des boissons alcooliques et des spiritueux, et les associations de tea-totallers, d'abstinents totaux, ne sont pas d'institution récente. Ce qui est nouveau, c'est le mouvement créé parmi les médecins et les savants en faveur de l'abandon complet de l'alcool et des boissons alcooliques au lit du malade. Autrefois on a mis

l'antimoine au ban de la thérapeutique, et tous ceux qui obtenaient le grade de docteur à l'université d'Heidelberg devaient jurer au moment de leur promotion de ne jamais employer l'antimoine dans leur pratique. Nous connaissons déjà l'huile de foie de morue privée de foie et d'huile de foie (qui rappelle le „unsex me" de Lady Macbeth); de même de braves gens bien intentionnés, mais portés à l'exagération et se laissant guider par un point de vue trop exclusif, se donnent beaucoup de mal pour recommander, comme *succédanés* des vins, des vins privés d'alcool, qui ne sont à proprement parler que des sucs de raisins et de fruits (Müller, Marcuse). Quelque bonne volonté que j'y mette, je puis difficilement considérer ces sucs de fruits d'ailleurs fort agréables, dont j'ai vanté moi-même l'action rafraîchissante, localement stimulante et dont j'ai signalé les propriétés tempérantes (II, p. 343—345), comme des neurotiques encéphaliques analeptiques, ou comme dignes du nom de vins. De même que les décoctions de bois, employées durant des années par les adversaires du mercure comme anti-syphilitiques, ne peuvent être appelées des préparations mercurielles, de même les vins privés d'alcool ne peuvent plus être désignés sous le nom de *vin*, puisque précisément *l'esprit de vin* en a été enlevé à dessein par les anti-alcooliques. Nous devons évidemment nous attendre à voir les médecins anti-alcooliques abstinents proposer de remplacer l'esprit-de-vin, sans lequel on ne saurait préparer ni teintures, ni alcoolats, ni vinaigres, ni gouttes d'Hoffmann, etc., par d'autres excipients, si c'est l'alcool qu'ils combattent. Comment ils parviendront à se tirer d'affaire, c'est ce qu'ils auront à rechercher eux-mêmes; à notre avis leurs efforts sont tout aussi stériles que le seraient les efforts de ceux qui, pour éviter les inconvénients et les dangers de l'imprimerie et des machines à vapeur, voudraient bannir à jamais ces inventions de la société. C'est à dessein que je cite la presse et les machines à vapeur, parce que Beckman, entre autres, a mis sur le même rang que ces deux grandes inventions la découverte de l'alcool au point de vue du rôle important qu'elle a joué dans les progrès des sciences naturelles et de l'industrie.

Je puis être bref pour ce qui concerne les *autres alcools* de la série des acides gras. Ils ont un intérêt théorique, sur lequel j'ai insisté dans la partie générale (I, p. 47) et que confirment toutes les découvertes récentes, notamment au point de vue de la démonstration de cette loi, que la toxicité des alcools croît avec leur poids moléculaire et leur solubilité dans l'eau (Tsukamolo, Van der Velde, Richet). Ils nous intéressent encore parce que les boissons alcooliques contiennent des alcools supérieurs et de petites quantité de furfurol. Les expériences de Hürthenau et surtout celles

de BOER nous apprennent entre autres que chez le lapin la dose mortelle d'alcool éthylique est de 6.25—7.44 gr. (1) par kilogr. d'animal, tandis que pour l'alcool propylique elle est de 3—3.46 (0.5), pour l'alcool butylique de 2.1—2.44 (0.33) et pour l'alcool amylique de 1.7—1.95 (0.26). La dose mortelle de l'alcool éthylique s'élève d'une manière appréciable par ex. par l'addition de 4°/$_0$ d'un alcool supérieur (ainsi, la présence de 4°/$_0$ d'alcool amylique élève la dose mortelle à 4.66, de sorte que la dose mortelle de l'alcool éthylique contenant 4°/$_0$ d'alcool amylique est représentée par 0.6 *quand celle* de l'alcool éthylique pur = 1). Il va de soi qu'un pourcentage moins important d'alcool supérieur entraîne une différence de toxicité beaucoup moins notable. Par contre la présence du furfurol (aldéhyde de l'acide pyromucinique) est infiniment plus dangereuse que celle des alcools supérieurs; mais les spiritueux contiennent trop peu de furfurol pour que leur action toxique puisse être notablement augmentée de ce chef. D'ailleurs l'action physiologique du furfurol est entièrement différente de celle des alcools: c'est un narcotique à action intensive, un anesthésique local (COHN, JOFFROY et SERVEAUX).

Pour terminer je crois encore devoir faire remarquer que somme toute les alcools comptent parmi les toxiques faibles. C'est ce que montre surtout son action sur les animaux inférieurs et sur les plantes, ainsi que l'a démontré BOKORNY, qui constata que même une solution d'alcool éthylique à 10°/$_0$ n'empêche aucunément le développement des moisissures. Comparez à cette dose les doses correspondantes de la quinine, de la cocaïne, etc. De même l'intoxication par l'alcool est peu nuisible aux animaux inférieurs. Dans ses expériences instituées sur le système nerveux des vers de terre, FRIEDLÄNDER a provoqué la narcose avec 5°/$_0$ d'alcool éthylique pour pratiquer ses opérations. Les vers-de-terre et les sangsues, tout en devenant entièrement flasques et inertes sous cette influence, ont toujours leurs fibres musculaires lisses parfaitement excitables. Quoi qu'il en soit, vous conviendrez avec moi que la question de l'alcool est loin d'être complètement élucidée au point de vue scientifique. Les connaissances que nous avons à ce sujet ne sont que „disjecta membra”.

QUATRE-VINGT QUATRIÈME CONFÉRENCE.

Névrotiques encéphaliques excitants faux. Camphre. Substances odorantes empruntées aux règnes animal et végétal.

F. c. α 1. II. Le camphre comme antiseptique, comme agent irritant local. Action résorptive. Convulsions épileptiformes. Augmentation de la pression sanguine provoquée probablement par voie réflexe. Le camphre comme agent sécrétoire et desséchant. Action antigalactogogue et anaphrodisiaque. Le camphre chez les animaux à sang froid. Diminution des réflexes et paralysie. Le camphre dans le tétanos provoqué par la strychnine. Action du camphre rappelant celle du curare. Influence du camphre sur le coeur. Intoxication par le camphre. Son innocuité relative en rapport avec la formation l'acide camphoro-glycuronique. *Emploi thérapeutique : à l'intérieur* comme analeptique, antigalactagogue, comme antispasmodique, anaphrodisiaque; à l'extérieur comme analeptique et excitant, comme antiseptique dans la tuberculose, en inhalation. Mode d'administration et dosage. *Dérivés du camphre. Camphre monobromé:* action physiologique et symptômes d'intoxication. Impossibilité d'admettre sa décomposition dans l'organisme. *Oxycamphre*, *phénol camphré*, *naphthol camphré*, *oxol camphré*, *aniline camphrée*, etc.

Substances odorantes empruntées aux règnes animal et végétal. III. *Musc:* Composition. Action physiologique. Action thérapeutique. Teinture de musc: Mode d'administration et dosage. IV. *Castoreum.* Composition et action physiologique. V. *Asa foetida:* composition. Emploi thérapeutique comme anti-abortif, anti-hystérique, anti-épileptique. VI. *Racine de Valériane:* composition: essence de valériane et acide valérianique. Action physiologique de ces deux substances. *Préparations galéniques* à base de valériane. Extrait de valériane. VII. *Fleurs d'arnica*: composition. Emploi thérapeutique. Teinture d'arnica.

A côté de l'alcool et des boissons alcooliques, nous rencontrons dans le groupe des névrotiques encéphaliques excitants faux:

F. c. α 1. II. le CAMPHRE, provenant du *Laurus camphora*, $C_{10} H_{16} O$. Depuis qu'on est parvenu à préparer par synthèse l'acide camphoronique (PERKINS et THORPE), la formule rationnelle du camphre apparaît avec une netteté de plus en plus grande, bien que l'on discute encore sur le point de savoir si cette substance volatile a 2 ou 3 atomes de carbone asymétriques (SCHMIDT).

Introduit dans la thérapeutique comme analeptique depuis AËTIUS, le camphre s'est montré surtout un remède actif et fidèle dans les cas de collapsus, là où il s'agit de stimuler momentanément les fonctions du coeur, des poumons et du système nerveux central.

Bien qu'étant de consistance solide, le camphre est volatil comme l'alcool et jouit comme lui de propriétés excitantes. Un petit fragment de camphre suffit pour communiquer à tout un appartement l'odeur caractéristique de cette substance, et cette odeur persiste pendant longtemps. Le camphre est un antiseptique énergique (I, 412), employé depuis longtemps pour empêcher la putréfaction et particulièrement estimé par les ménagères comme moyen de préservation contre les mites.

Partout où l'on emploie le camphre, cette substance développe une *action irritante locale d'une grande énergie.* L'irritation ne se produit pas à beaucoup près aussi rapidement qu'avec l'alcool, mais elle est intense. Administré à l'intérieur, le camphre irrite la muqueuse de l'estomac et du canal intestinal, et détermine par voie réflexe l'augmentation des sécrétions salivaire et gastrique, peut-être aussi des sécrétions pancréatique et biliaire, en même temps qu'il produit l'exagération réflexe des mouvements péristaltiques. L'hyperémie et la leucocytose s'observent consécutivement, comme Hirt et Binz l'ont démontré, d'une manière tout aussi manifeste qu'après l'emploi des carminatifs vrais. D'autre part l'irritation produite est suffisamment intense pour qu'il en résulte facilement des phénomènes inflammatoires. Sur la peau notamment on a vu se produire plus d'une fois, après l'application d'alcool camphré, une inflammation bien nette et parfois même la nécrose (Lewin). De tout quoi vous n'aurez pas de peine à déduire que le camphre ne le cède en aucune façon à l'alcool et aux boissons alcooliques, au point de vue de l'action réflexe qu'il exerce sur les mouvements respiratoires et cardiaques, et qu'il excite aussi par voie réflexe le centre vaso-moteur. Le camphre est donc sans aucun donte un *analeptique à action locale*, aussi bien que toute autre substance volatile appliquée sur la surface cutanée ou sur la muqueuse du tractus intestinal.

Examinons à présent l'action résorptive du camphre. Celle-ci rappelle-t-elle de quelque manière l'action résorptive de l'alcool?

Si nous nous adressons d'emblée aux mammifères et à l'homme — fait remarquable, les mammifères réagissent à l'action du camphre autrement que les animaux à sang froid — il paraît évident que le camphre mérite bien réellement le nom de *névrotique encéphalique.* Lorsqu'on injecte sous la peau d'un animal une solution de camphre dans l'huile (le camphre est totalement insoluble dans l'eau, et d'autre part une solution de camphre dans l'éther ou l'alcool ne se prête naturellement pas aux recherches concernant l'action physiologique spéciale au camphre), on observe des *convulsions à caractère nettement épileptiforme* (Heubner) qui débutent par les muscles de la face et se généralisent ensuite. Elles s'accom-

pagnent de la perte de la conscience et s'annoncent par des symptômes d'irritation bien nets de l'écorce cérébrale. Ceux-ci, chez l'animal, se manifestent par des accès de fureur; chez l'homme, comme le montrent de nombreux cas d'intoxication ainsi que les expériences instituées sur lui-même par PURKINJE il y a un demi-siècle, ils consistent en *besoin de mouvements*, *fuite des idées*, *hallucinations* et *troubles sensitifs* (fourmillements). On n'observe pas de traces d'un stade d'euphorie, pas le moindre phénomène rappelant l'ivresse produite par l'alcool. Jusqu'ici les physiologistes et les pharmacothérapeutes ne se sont guère inquiétés de rechercher si sous l'influence du camphre, l'activité sensorielle s'exerce avec plus d'aisance ou bien se trouve entravée. C'est que rien dans son action résorptive ne permet de supposer que cet agent thérapeutique influe favorablement sur les fonctions psychiques. Tout comme pour l'écorce cérébrale, le camphre constitue pour la *moelle allongée et pour la moelle épinière un irritant énergique* (GUILLEBEAU et LUCHSINGER); aussi constate-t-on que l'excitabilité réflexe de la moelle augmente dans des proportions considérables au début (GOTTLIEB). Je dis au début, car le tableau de l'intoxication se termine par des phénomènes de dépression qui précèdent l'issue fatale. Parfois l'animal meurt au milieu des convulsions, et dans ce cas le cadavre montre les phénomènes de la rigidité cataleptique, parce que le camphre hâte l'apparition de la rigidité cadavérique d'une façon extraordinaire (PALTAUF).

Depuis WIEDEMANN on reconnaît au camphre la propriété d'augmenter la *pression sanguine* par irritation du centre vaso-moteur. Ce phénomène se produit encore chez les mammifères curarisés, mais — fait remarquable — ne se produit plus après section du nerf vague. Il me paraît fort douteux que cette action sur la pression sanguine reconnaisse une cause autre que *l'augmentation produite par voie réflexe*. Dans les expériences dont il s'agit, on introduit, en effet, une émulsion de camphre dans l'estomac. L'irritation de la muqueuse stomacale doit donc nécessairement se produire; la voie par laquelle le réflexe est transmis au centre vaso-moteur est constituée par les nerfs vagues, et l'effet ne saurait donc se produire quand ces nerfs sont sectionnés. Il n'y a donc, dans ce résultat, rien qui doive étonner, à moins qu'on ne veuille voir, avec WIEDEMANN, dans l'augmentation de pression que l'expression d'une irritation directe du centre vaso-moteur, ce qui ne paraît pas justifié. Suivant LEWIN, le camphre, tout comme l'alcool, augmenterait la *capacité respiratoire*, c.-à-d. le volume d'air déplacé par la respiration dans l'unité de temps; ici encore l'effet n'est point dû uniquement à l'action résorptive, mais est surtout d'ordre réflexe.

Je me propose de revenir tantôt sur la sensibilité du coeur à

l'action du camphre. Pour le moment je veux m'arrêter à *l'influence du camphre sur les sécrétions.* Fréquemment on a noté les sueurs profuses dans l'intoxication par le camphre. Peut-être sont-elles la conséquence d'une irritation directe des centres de la sudation, peut-être aussi résultent-elles d'une affinité directe du camphre pour les glandes sudoripares. Vis-à-vis des glandes sudoripares, le camphre serait donc un agent sécrétoire. Par contre vis-à-vis de deux sécrétions liées à la fonction sexuelle, le camphre joue le le rôle d'un agent dessicatif; je veux parler de la *sécrétion mammaire* et de la *sécrétion spermatique.* Des expériences instituées sur des animaux chez un éleveur de bestiaux engagèrent HERRGOTT entre autres à administrer le camphre comme antigalactagogue à des femmes qui allaitaient; il obtint de brillants résultats. Quant à l'action du camphre sur la sécrétion spermatique, n'est-elle pas suffisamment attestée par ce vers de l'Ecole de Salerne:

Caphyra per nares castrat odore mares?

NIKOLSKI, dans des expériences instituées sur des chiens de grande taille, constata qu'après l'administration du camphre à dose élevée, le sang sortait plus rapidement de la veine dorsale du pénis, tandis qu'à faible dose la sortie du sang était plus lente et finalement l'écoulement sanguin cessait. L'aphorisme de l'école de Salerne, qui proclame les propriétés anaphrodisiaques du camphre, ne saurait être considéré comme l'expression exacte des faits. Plus d'un observateur consciencieux a en effet observé chez l'homme, après l'administration du camphre, une exagération de l'appétit sexuel. CANTANI est probablement dans le vrai lorsqu'il attribue aux faibles doses un action stimulante, et aux doses fortes un action dépressive sur la fonction génératrice de l'homme. Les propriétés *adéniques* méritent certainement plus d'attention qu'on ne leur a accordé dans ces dernières années.

L'action physiologique du camphre *chez les animaux à sang froid* semble être en partie diamétralement opposée à celle que l'on observe chez les animaux à sang chaud. De tous les auteurs, NIKOLSKI est le seul qui mentionne avoir constaté dans ses expériences une augmentation de l'excitabilité réflexe, après l'administration de doses faibles, et WIEDEMANN signale quelques convulsions rudimentaires. Tous les autres auteurs: HEUBNER, BINZ, WIEDEMANN insistent sur l'extraordinaire *diminution et dépression de la motilité et de l'excitabilité réflexe* que le camphre produit *chez la grenouille.* En effet, la dépression et la paralysie de la grenouille provoquées par le camphre sont frappantes. Voici, par ex. une grenouille à laquelle on vient d'injecter sous la peau une très petite quantité de strychnine. Nous attendons jusqu'à ce que l'animal

présente une exagération manifeste de l'excitabilité réflexe et que les convulsions débutent, et nous le plaçons maintenant sous un entonnoir, sur les parois internes duquel nous avons étendu quelques gouttes d'une solution de camphre dans l'huile. De cette manière, grâce à sa volatilité, le camphre s'absorbe par la peau de l'animal. Au bout de quelque temps vous voyez disparaître l'effet de la strychnine et l'excitabilité réflexe diminue de plus en en plus. L'action du camphre l'emporte ainsi complètement sur celle de la strychnine. Toutefois, en administrant le camphre à dose convenable, on peut également observer chez la grenouille un stade d'excitation dépendant de l'action sur le cerveau (rappelez-vous la grenouille soumise à l'action de l'alcool), et inversement chez les mammifères la dépression et la paralysie s'observent comme phénomènes terminaux. WIEDEMANN attribue pour une part la paralysie produite chez la grenouille par le camphre à une action périphérique sur les terminaisons nerveuses motrices dans les muscles et reconnaît ainsi au camphre une action analogue à celle du curare. Cet action ne se manifeste naturellement que lorsque la dose est très considérable, de sorte que nous songeons involontairement à la façon dont se comporte la strychnine (III, 473).

La réaction d'un autre appareil périphérique, notamment du coeur, vis-à-vis du camphre mérite spécialement notre attention au point de vue thérapeutique. Lorsqu'on emploie le camphre à l'intérieur ou à l'extérieur, l'action réflexe et localement irritante de cet agent, qui se manifeste par une amélioration de la fonction cardiaque ainsi que par une légère accélération du pouls, est trop prépondérante pour qu'on puisse étudier l'action résorptive directe sur le coeur. L'injection directe dans le sang du camphre, qui ne se dissout bien que dans l'huile, l'alcool et l'éther, ne convient pas davantage. C'est pourquoi la découverte de HEUBNER et BINZ, qui constatèrent que le coeur de grenouille arrêté par l'action de la muscarine, reprend ses battements par l'administration du camphre, a paru du plus haut intérêt En effet, elle mettait en évidence une analogie entre la physostigmine et le camphre, et montrait l'influence stimulante favorable de ces deux agents sur le myocarde lui-même. Cependant le résultat de cette expérience me paraît d'importance tout à fait accessoire pour juger le camphre au point de vue de sa valeur pharmacothérapeutique. C'est que dans cette expérience, le camphre fut directement appliqué sur la surface du coeur, et nous savons que les résultats obtenus par ce mode d'expérimentation, malgré l'importance qu'ils offrent pour le physiologiste, ne peuvent guère être utilisés par le pharmacothérapeute. Ce qu'il lui importe de savoir, c'est notamment si le médicament charrié par le sang et mis en contact avec la surface interne du coeur isolé

et maintenu en vie, agit d'une manière favorable ou défavorable. Lewin a fait des recherches dans ce sens. Il s'est servi de sang de boeuf dilué, agité avec du camphre, jusqu'à ce qu'il s'en dégageait nettement l'odeur caractéristique do cette substance, et du coeur de grenouille isolé et maintenu en vie. Il constata que le camphre exerce sur le coeur de grenouille une influence manifestement nocive: le coeur montrait une tendance à s'arrêter en diastole, la fréquence et l'intensité des battements cardiaques subissant une diminution bien apparente. Toutefois il faut employer des doses relativement colossales pour obtenir pareil effet.

Les expériences de Rumpf démontrent que le camphre est un antipyrétique; chez le cobaye il produit un abaissement de la température. Les causes qui provoquent la diminution de la température n'ont pas été spécialement étudiées jusqu'ici.

L'emploi thérapeutique du camphre a donné lieu à de très nombreux *cas d'intoxication.* Rien d'étonnant, car autrefois le camphre était très fréquemment employé. „J'ai employé très souvent le camphre" dit F. Hoffmann, cité par Marx „dans les inflammations, notamment dans la péripneumonie, la pleurésie vraie, le rhumatisme, les fièvres inflammatoires, ainsi que dans la pléthore sanguine, les affections hystériques, la gonorrhée et les maladies vénériennes." Mais il fait surtout cette déclaration pour montrer qu'il ne craint pas d'employer à dose faible le camphre, que ses contemporains considéraient comme un poison des plus violents. Même de nos jours, les cas d'intoxication par le camphre, bien qu'ils soient beaucoup plus rares qu'autrefois, sont encore suffisamment fréquents pour faire regretter que dans certains manuels de toxicologie cette substance ne soit pas mentionnée, ou tout au moins l'est d'une façon trop incomplète. Dans la littérature de ces dernières années des cas d'empoisonnement produits par le camphre ont été relatés par Brothers, Craig, Macleod, Tizcombe, Berkholz, Spurgin. De même que dans les cas d'intoxication publiés du temps de Hoffmann, on mentionne surtout les *convulsions*, la *perte de connaissance* et *l'apparition d'écume aux lèvres.* Il s'agit donc *d'accès épileptiformes*, avec les phénomènes qui en signalent le début et qui s'y associent (céphalalgie, état vertigineux, fuite des idées, hallucinations, troubles psychiques). La *plupart des cas d'intoxication* par le camphre évoluent d'une manière aiguë, se compliquent de symptômes très nets de gastrite aiguë, et *ont une issue favorable.* Il est très rare que l'empoisonnement se termine par la mort (Blyth). Bien que l'intoxication chronique par le camphre soit exceptionnelle, on peut cependant la provoquer chez les animaux (chiens); elle est caractérisée par des tremblements et une tendance aux convulsions épileptiformes (Pellacani).

Si l'intoxication par le camphre, en dépit des manifestations tumultueuses qui la caractérisent, est relativement bénigne quoad vitam, il faut en chercher la raison dans les modifications que le camphre subit dans l'organisme. Bien loin d'être brûlé dans l'organisme, comme on le croyait autrefois, *le camphre se combine à l'acide glycuronique.* Ainsi que WIEDEMANN nous l'a appris il y a de longues années, le camphre administré au chien quitte l'organisme sous forme d'un acide spécial: l'acide *camphoro-glycuronique* lévogyre, qui, chauffé en présence d'acides dilués, se décompose en campherol et en acide glycuronique dextrogyre (et réduisant la solution alcaline d'hydrate de cuivre). Dans l'organisme le camphre est donc d'abord transformé par oxydation en campherol, et se combine ensuite à l'acide glycuronique [1]). Chez le chien cette combinaison est presque complète; chez l'homme elle semble également être assez complète, bien que je ne sache pas que des recherches quantitatives aient été faites à ce sujet.

Emploi thérapeutique. Le camphre s'administre à l'intérieur et à l'extérieur. A *l'intérieur, comme analeptique et excitant,* dans tous les états de collapsus, comme *antiseptique du canal intestinal* (STEIFF a constaté après l'administration du camphre une diminution sinon importante du moins réelle de la quantité d'acide éthylsulfurique contenue dans l'urine), et comme *anthelminthique* (DAUCHEZ). On a essayé l'emploi du camphre, à cause de ses effets stimulants, dans l'intoxication par le chloral et par les autres poisons à action dépressive, sans en obtenir aucun résultat (HUSEMANN), bien qu'on ait chaudement préconisé autrefois une combinaison du camphre avec l'opium comme remède contre la cholérine, le choléra asphyxique, etc. et que nous restions partisan de l'association du camphre avec la digitale (III, 43). En outre le camphre a été fréquemment utilisé comme *antigalactagogue* (HERRGOTT) comme *dessicant* (gonorrhée), comme *diaphorétique et antidiaphorétique*, comme *antispasmodique*, comme *antiaphrodisiaque.* Le camphre s'administre sous forme de poudre ou de pilules (avant de procéder à la trituration, on doit asperger le camphre de quelques gouttes d'alcool), ou mieux encore sous forme d'émulsion. On prépare celle-ci en dissolvant d'abord le camphre dans l'huile (huile d'olive 9 p., camphre 1 p.) et en mélangeant ensuite cette solution soit avec une émulsion, soit avec

---

[1]) Les recherches de BIEDT nous permettent de donner au camphre la formule de constitution ci-contre ....

```
            H
            |
H\         |         /H
H/ C ----- C ----- C \H
   |       |       |
   |  CH3-C-CH3    |       = C10 H16 O
   |       |       |
H\         |
H/ C ----- C ----- C = O
           |
          CH3
```

$= C_{10}H_{16}O$

L'acide glycuronique (v. I, p. 123) a pour formule: $CHO.(CHOH)_4\,COOH = C_6H_{10}O_7$.

une mixture gommeuse amygdaline. Pour l'usage interne, le camphre s'administre à la dose de 50—200 mgr. par prise et de 2 à 3 grammes par jour.

Usage externe. On a préconisé l'administration du camphre en lavement (DAUCHEZ entre autres recommande le lavement suivant dans la pratique infantile: camphre 250 mgr., extr. de valériane 30 mgr., jaune d'oeuf n°. I, eau 150 gr.), mais lorsqu'on désire *obtenir rapidement une action analeptique*, il est préférable de recourir à *l'injection sous-cutanée.* Dans ce but on se sert d'une solution de camphre dans l'huile, dans l'alcool ou dans l'éther. Pour l'huile camphrée ($^1/_5$, $^1/_{10}$), on peut injecter en une fois plus d'une seringuée (donc plus de 100 ou 200 mgr. de camphre); SCHILLING estime même qu'en général la dose injectée en une fois est trop faible et que l'on peut en toute sécurité porter la dose à 1 ou 2 gr. (bien entendu cette dose, bien qu' injectée en une fois, sera répartie en diverses régions). Quand on recourt à l'alcool camphré (1, 5) ou à l'éther camphré) $^1/_5$, $^1/_{10}$), une ou deux seringuées suffisent (100—200 mgr.), parce qu'alors la résorption est beaucoup plus rapide et qu'en outre il importe de tenir compte également de l'action irritante locale de l'alcool et de l'éther. L'injection sous-cutanée de camphre — comme antipyrétique ou comme bactéricide — a été introduite récemment dans le traitement de la *tuberculose pulmonaire.* C'est principalement de l'huile camphrée que l'on s'est servi. ALEXANDER a chaudement préconisé ces injections, allant jusqu'à mettre sur le même rang l'action du camphre dans le traitement de la phtisie et celle de la digitale dans le traitement des lésions cardiaques valvulaires. HUCHARD et MILLER, SEZARY et HARILLON sont moins enthousiastes de cette médication, bien qu'ils aient également rapporté des cas favorables.

Le camphre s'employait autrefois et s'emploie encore avec succès à *l'extérieur* dans le *pansement des plaies*, dans le *décubitus*, dans les affections *diphthériques* des muqueuses comme antiseptique et comme stimulant. *L'alcool camphré*, *solutio camphorae spirituosa* (10 p. de camphre pour 90 p. d'alcool dilué), de notre Pharmacopée se prête à cet usage. Mélangé ou non avec la térébenthine, il était encore du temps de mon enfance d'usage courant dans le traitement des engelures, et j'estime qu'il mérite d'être employé plus souvent qu'il ne l'est de nos jours. J'en dirai autant de l'onguent camphré, *onguentum carbonatis plumbici camphoratum*, contenant 95 parties d'onguent de carbonate de plomb (20 p. de carbonate de plomb et 80 p. d'axonge) et 4 parties de camphre trituré avec une faible quantité d'huile d'olive.

Dans la phtisie PETRUSCHKY a encore recommandé les inhalations de camphre (1 p. de camphre, 10 p d'éther). Le camphre

en nature, enfermé dans de la ouate ou des sachets de toile, a souvent été suspendu au cou des enfants pour combattre la toux convulsive, le spasme de la glotte, etc. Ce qui est et reste intéressant, ce sont les indications thérapeutiques si nombreuses et totalement opposées que le camphre est appelé à remplir. Excitant et antispasmodique, diaphorétique et antidiaphorétique, aphrodisiaque et anaphrodisiaque, le camphre ne peut évidemment produire des effets thérapeutiques diamétralement opposés que grâce à la diversité des doses et du mode d'administration, outre qu'il importe de tenir compte de la *sensibiliié individuelle* toute spéciale et très variable *vis-à-vis du camphre*. En cela le camphre montre nettement une propriété commune aux névrotiques encéphaliques, qui doit nous engager à être prudent dans le dosage de cette substance.

Quelques *dérivés du camphre* trouveront le mieux ici leur place, bien qu'il n'appartiennent pas au groupe des névrotiques analeptiques. En première ligne je citerai le *camphre monobromé*, le bromure de camphre, se présentant sous forme de beaux cristaux; sa formule est celle du camphre où un atome d'hydrogène est remplacé par un atome de brome ($C_{10} H_{15} Br O$). DENEFFE, CHARCOT et BOURNEVILLE, LAWSON, PATHAUT et d'autres ont cru trouver dans cette substance un nouveau sédatif, pouvant rendre d'excellents services dans la chorée, le delirium tremens, l'agrypnie, les convulsions, l'hystérie, l'épilepsie. En outre BOURNEVILLE a mis spécialement en lumière l'abaissement de la température produit par cette combinaison bromée. Mais la vogue du bromure de camphre a baissé aussi rapidement qu'elle avait été acquise à ce médicament. Déjà en 1891 WOOD disait à son sujet: „is little used". Ses propriétés physiologiques, décrites par PETERS et PELLACANI, sont presque identiques à celles du camphre. Les convulsions violentes, les accès épileptiformes surtout bien marqués chez le chien et chez le chat, l'influence qu'il exerce sur le coeur dont les mouvements sont arrêtés par la muscarine, influence qui se manifeste, tout comme pour le camphre, par la reprise des pulsations, et enfin son action dépressive sur le coeur de la grenouille isolé et maintenu en vie, montrent suffisamment cette identité. D'ailleurs déjà TRASBOT avait insisté sur l'analogie de l'action physiologique du bromure de camphre avec celle d'un poison tétanisant, et BOURNEVILLE lui-même observa chez le chat des crises vraiment épileptiques.

Il semble toutefois que ceux qui ont vanté les effets calmants du bromure de camphre n'aient guère fait attention à ces traits de ressemblance. Bien que ROSENTHAL ait déjà décrit un cas d'intoxication par le bromure de camphre il y a 20 ans, l'attention n'a été attirée que tout récemment par WERTHEIM SALOMONSON

sur les accès épileptiformes observés après l'usage du bromure de camphre. Quant à moi, j'ai signalé à diverses reprises durant ces dernières années ces manifestations épileptiformes auxquelles peut donner lieu l'emploi du bromure de camphre, parce que j'avais connaissance qu'un de mes élèves ayant pris 1 gr. de bromure de camphre comme sédatif (pour le choix de la dose il s'était laissé guider davantage par la posologie des composés bromurés que par celle du camphre, et avait oublié de consulter ses notes), présenta deux accès épileptiques d'une violence extrême. Aussi j'estime que lorsqu'on veut prescrire le bromure de camphre, dont la valeur sédative me paraît aussi problématique qu'à Wertheim Salomonson, on ne doit pas dépasser la dose de 150 à 200 mgr. par prise et 600 mgr. à 1 gr. par jour. Ce que nous savons du benzol bromé (I, p. 122) rend inacceptable l'hypothèse d'une décomposition du bromure de camphre dans l'organisme. D'ailleurs Monnikendam a démontré expérimentalement qu'après l'usage du bromure de camphre, le brome ne se retrouve pas dans l'urine sous forme de bromure alcalin (I, 407). Bien que des recherches spéciales n'aient pas été instituées dans le but de déterminer sous quelle forme le bromure de camphre s'élimine par l'urine, nous avons le droit de supposer par analogie qu'il s'y trouve sous forme de combinaison avec l'acide glycuronique.

Parmi les autres dérivés du camphre, qui tous ont conservé plus ou moins le caractère du camphre, je signalerai en première ligne *l'oxycamphre* ou *campherol* $C_{10}H_{16}O_2$, dont Pellacani a étudié les propriétés physiologiques. On peut l'obtenir aux dépens de l'acide camphoro-glycuronique, ou bien, d'après Manasse, par réduction de l'orthoquinone camphrée $C_8H_{14}\left\langle\begin{matrix}CH.\ OH\\CO\end{matrix}\right.$. Le campherol n'aurait pour ainsi dire plus aucune des propriétés du camphre, et exercerait notamment une action dépressive sur le centre respiratoire. C'est pour ces raisons que Heinz et Manasse l'ont préconisé comme antidyspnéique. Jacobini a publié récemment des résultats favorables obtenus au moyen de ce dérivé du camphre comme antidyspnéique. Il le prescrit à la dose de $^1/_2$ gr. trois fois par jour, ou bien fait prendre au malade 3 cuillerées de la mixture suivante : oxycamphre 10 gr., esprit-de-vin 20 gr., suc de réglisse 10 gr., eau distillée 150 gr. Il ne faut pas oublier que sous le nom de campherol ou d'oxycamphre on désigne des produits différents.

En outre on a recommandé autrefois et dans ces derniers temps des combinaisons (mélanges) du camphre avec des antiseptiques : le *phénol camphré* (Combemale et François); le *naphtol camphré* que Calot et Menard ont employé en injection dans les cavités d'abcès, Reboul et Nélaton en injections parenchymateuses dans les gan-

glions tuberculeux, et qui a donné lieu à des symptômes d'intoxication, que la dose employée fût forte (20 à 50 gr., CALOT et MENARD) ou relativement faible; le *camphroxol* (mélange de camphre et de superoxyde d'hydrogène). On a également préconisé des combinaisons du camphre avec des antipyrétiques; par ex. *l'aniline camphrée* (HERCZEL), le *pyrazolon camphré* (CANTZLER), sans parler du *salol camphré*, de *l'acide camphoro-salicylique* et de *l'acide camphoro-valérianique.* A mon avis, de tous les dérivés du camphre c'est *l'acide camphorique* (III, 299), agent antidiaphorétique, qui est le meilleur au point de vue thérapeutique et est *seul* utilisable.

Dans le groupe des excitants analeptiques faux, il faut encore ranger une série de *substances odorantes*, *empruntées aux règnes végétal et animal*, que l'on a préconisées depuis longtemps et que l'on recommande parfois encore comme agents sédatifs dans les états nerveux, dans les cas d'instabilité du système nerveux central où l'excitabilité réflexe est augmentée et auxquels on a donné les noms de neurasthénie, hystérie et hypochondrie. Contrairement à l'opinion de NOTHNAGEL, j'estime que ces agents thérapeutiques, qui sont de plus en plus délaissés, ne sont nullement aussi superflus qu'il le paraissent.

Parmi ces substances, je range le *musc*, le *castoreum*, *l'asa foetida*, la *valériane* et *l'arnica.* Les deux premières surtout ont été considérées pendant des siècles comme les meilleurs représentants des médicaments dits antihystériques et ont joui d'une haute estime. Provenant de glandes situées au voisinage immédiat des organes sexuels d'animaux, ils constituent de véritables *médicaments opothérapiques;* ils ont dû probablement leur usage à l'opinion populaire que l'hystérie est la conséquence d'une affection des organes génitaux femelles et que le meilleur moyen de la guérir consiste dans l'administration du produit de sécrétion de l'appareil sexuel. Nous avons banni ces remèdes du vieux temps, mais nous les avons réintroduits dans la thérapeutique sous forme de spermine, de testicules séchés et réduits en poudre, d'opoörchidine, d'ovarine (comp. II, p. 424 et suiv.). Pourtant les anciennes préparations ont une propriété toute spéciale qui manque aux nouvelles: elles constituent des substances odorantes, et comme telles exercent une action suggestive et une excitation sensorielle, sans compter que grâce à leur volatilité elles pénètrent en quantité extrêmement minime, très facilement et très rapidement, dans le sang.

III. Le *musc*, la substance granulo-graisseuse renfermée chez le mâle du *musc porte-musc* (Moschus moschiferus) dans une petite poche que l'animal porte près de l'ombilic, contient des graisses, de la stéarine, de l'oléine, de la cholestérine, de sels ammoniacaux et une matière odorante. Celle-ci n'est pas encore bien connue, mais

on est parvenu à l'obtenir artificiellement aux dépens du trinitrobutylxylol ou du trinitrobutyltoluol, attendu que la dinitrobutylxylyl-azoïmide et la dinitrobutyltolyl-azoïmide ont toutes deux une odeur de musc très prononcée. Les propriétés physiologiques du musc sont mal connues. FILEHNE est le seul qui se soit donné la peine d'instituer des recherches expérimentales avec „le meilleur des nervins sans lequel", comme disait MAGNUS ALBERTUS, „la médecine serait impossible"; à ces recherches, il faut ajouter quelques auto-expériences datant du début du 19e siècle. Il semble bien que le musc a chez l'homme une action enivrante, et qu'il a la propriété de favoriser le travail intellectuel, de rendre les mouvements plus aisés et d'exciter les désirs vénériens. Administré à haute dose chez les animaux, il paraît diminuer l'excitabilité réflexe, à tel point que les poisons convulsivants n'ont sur eux qu'une action faible ou nulle. En outre FILEHNE croit avoir constaté que, chez la grenouille, le musc excite les terminaisons nerveuses motrices intramusculaires (de même que la guanidine), et attribue à cette excitation les contractions et les convulsions qu'on observe chez ces animaux après l'administration du musc. Le musc serait sans influence sur le coeur de la grenouille; par contre sur le coeur, la respiration et la pression sanguine des mammifères, cette substance fortement odorante et stimulante, grâce à son action irritante sur les nerfs et sur les organes sensoriels, doit nécessairement exercer une influence stimulante.

Les falsifications nombreuses dont le musc est l'objet (qui ont conduit à soumettre les pochettes contenant le musc à l'examen radioscopique, dans un but de contrôle), la cherté du musc véritable, la conviction que l'effet thérapeutique obtenu par le musc peut également être atteint par des substances moins chères, sont cause que de nos jours le musc est tombé en désuétude. Il y a une quarantaine d'années, l'odeur de musc que l'on percevait dans une maison où l'on soignait un malade gravement atteint, était un indice sûr que ce malade était en danger de mort. Le musc comme tel ou bien sous forme d'émulsion, à la dose de 100 à 450 mgr., était encore considéré à cette époque comme l'analeptique par excellence. Dans l'esprit de quelques médecins, il a gardé ce rang et est administré par eux en injection sous-cutanée sous forme de teinture de musc diluée d'eau (la teint. de musc a comme composition: musc 2 p. pour 50 parties d'alcool dilué et 50 p. d'eau), à la dose de $^1/_2$ à 1 centimètre cube. SAMBATTE conseille de mélanger la teinture de musc à parties égales avec la glycérine, de l'exposer à la lumière jusqu'à ce que tout l'alcool soit évaporé, puis d'y ajouter de nouveau une quantité de glycérine suffisante pour rétablir le volume primitif, et d'administrer ce

mélange en injection sous-cutanée. Pour remplir d'autres indications, notamment comme sédatif, antispasmodique, antiépileptique, antihystérique, aphrodisiaque, l'emploi du musc est complètement abandonné.

IV. Le CASTOREUM, substance qui chez le Castor fiber d'Amérique est contenue dans deux petites poches situées sous l'arcade pubienne, ressemble à l'état frais à une crême blanche. Il a une odeur sauvagine caractéristique, ne laisse après combustion que 0.75 °/₀ de cendres et contient 7.9 °/₀ de matières solubles dans l'eau et 8.8 °/₀ de matières solubles dans l'éther (MINGAUD). Le castoreum à l'état frais est probablement constitué principalement par la lécithine, la cholésterine, la spermine ou tout au moins par des substances analogues. Le castoreum desséché renferme une substance désignée sous le nom de *castorine*, qui manque dans le produit à l'état frais. L'action physiologique est inconnue et le restera probablement toujours; ce médicament est, en effet, tombé en désuétude et plus personne ne songe à le remettre en honneur, soit en nature (150 à 600 mgr. par dose jusque 3 gr. par jour), soit sous forme de teinture (1 p. pour 10 p. d'alcool concentré, même doses que pour le castoreum en nature).

En abordant l'étude des *substances odorantes analeptiques d'origine végétale*, nous prenons pied sur un terrain plus solide. Ces substances constituent des mélanges de camphres, de terpènes et d'esters, huiles éthérées dont l'action dépressive sur l'excitabilité réflexe a été bien constatée par BINZ et par ses élèves (GRISAR, SIEGEN). Après faible dose, elles ont une action irritante locale et partant analeptique. Certains médicaments appartenant à ce groupe donnent également lieu, lorsqu'on les administre à petite dose, à des phénomènes d'excitation; convulsions, etc., dus à une action résorptive. Tous peuvent rendre des services comme *carminatifs, comme diurétiques et comme adéniques.*

V. L'ASSA FOETIDA est le suc résineux de la *Ferula scorodosma*, de la *Ferula Narthex* et peut-être aussi d'autres variétés de Ferula, suc qui s'écoule des racines par incision et qu'on laisse ensuite durcir à l'air (POLASCH). La résine soluble dans l'éther est l'ester de l'acide férulique (l'assarésino-tannal). L'assa foetida contient en outre de la vanilline, de l'acide férulique libre, du pinène et une huile éthérée d'odeur très âcre, dans la formule de laquelle n'entre ni azote, ni oxygène et qui est probablement un terpène contenant du soufre. Des recherches expérimentales de quelque valeur au sujet de l'action physiologique de cet agent thérapeutique, tellement répugnant que NOTHNAGEL le qualifie de „schändliches Mittel", font totalement défaut. Mais les bons effets thérapeutiques de l'assa foetida, que vantait déjà HIPPOCRATE, en cas d'avortement

habituel et imminent, ont été observés au 19e siecle tout aussi bien qu'à cette époque reculée. Il est même remarquable que Guido Turazza et Warman font l'éloge de cet agent sédatif, qui trouve son indication dans les états d'irritation de l'utérus gravide et de l'intestin, et qui suivant eux exerce également une action utile dans certaines formes de constipation, à peu près dans les mêmes termes que le Père de la médecine. Comme antinervin et anti-hystérique, l'assa foetida jouit encore toujours d'une certaine réputation, grâce à son odeur particulièrement suggestive.

L'assa foetida s'administre de préférence sous la forme pilulaire (le formulaire d'Amsterdam donne la formule suivante, assa foetida 1 gr., savon médicinal 2 gr., poudre de racines de guimauve 2 gr., pour 50 pilules, comp. p. lycopodio), à la dose de 200 à 800 mgr. par prise, jusque 4 gr. par jour. Pour la teinture d'assa foetida, teinture officinale (assa foetida 1 p., alcool concentré 5 p.) les doses sont: 250 mgr. à 1 gr. par prise, jusque 5 gr. par jour.

Un remède plus populaire chez nous que l'assa foetida est la valériane.

VI. La Racine de Valériane (Valeriana officinalis, Valérianacées), sous forme de thé, est fréquemment employée comme remède domestique dans les états nerveux. La valériane d'Europe (celle du Mexique par ex. contient exclusivement de l'acide valérianique: Schimmel) contient l'essence de valériane et l'acide valérianique. D'après Carles, la racine d'Europe renferme une oxydase, agissant comme ferment sur la production des substances odorantes. Il n'est pas impossible que ce ferment participe pour une certaine part à l'action thérapeutique et physiologique de la valériane, mais l'action simultanée de l'essence de valériane et de l'acide valérianique est toutefois prépondérante.

L'essence de valériane est un mélange de pinène, de camphène, de bornéol et de divers esters, parmi lesquels il faut citer en première ligne le valérianate de bornyl, mais en outre l'acétate, le formiate, etc. de bornyl. L'acide valérianique est l'acide gras connu de longue date; ce n'est pas l'acide valérianique normal, mais l'acide isovalérianique

$$\begin{matrix} CH_3 \quad CH_3 \\ \searrow\ \swarrow \\ CH—CH_2—COOH \end{matrix}$$

. Suivant H. Mayer, les sels des acides gras inférieurs volatils possèdent une action narcotique, mais celle-ci ne se manifeste qu'à haute dose. L'administration de l'acide valérianique augmente ce qu'on est convenu d'appeler la valeur relative de l'acide phosphorique (P : N) dans l'urine et exerce par conséquent une action dépressive, que Strübing admettait également sans la démontrer. C'est avec l'essence de valériane que Binz et ses élèves ont institué leurs expériences ayant pour objet de démontrer l'action dépressive sur l'excitabilité réflexe commune à

toutes les huiles éthérées. A ce point de vue l'essence de valériane peut être mise à peu près sur le même rang que le camphre (du moins pour ce qui concerne l'action sur la grenouille); elle arrête, en effet, les convulsions provoquées par la strychnine et la brucine, tout comme celles que produit le carbonate d'ammoniaque (GRISAR). Toutefois on ne saurait méconnaître que l'essence de valériane possède une action irritante, lorsqu'elle agit localement, ou par voie réflexe, ou même après absorption (dans ce dernier cas à doses très faibles).

Non seulement la valériane est restée un remède populaire, mais chez les médecins aussi elle est restée en honneur. Ce qui le prouve, ce sont les combinaisons de l'acide valérianique avec toute sorte d'alcaloïdes et de métaux, que l'on essaie à tout moment d'introduire dans la thérapeutique: valérianate de quinine (III, p. 3), valérianate d'atropine, de codéine, de morphine, de caféine, valérianate de fer, de mercure, de zinc, etc., ainsi que la valérydine: valérianate de phénacétine, recommandée dans ces derniers temps. Ce qui le prouve encore, c'est non seulement la préparation du valérianate de camphre, mais encore la recommandation que l'on a faite tout récemment de la valériane dans le traitement du diabète sucré (A. ROBIN), comme remède contre l'agrypnie, et aussi le fait que comme antiépileptique la valériane n'est nullement tombée dans l'oubli.

Les préparations officinales de valériane sont chez nous en première ligne: la *racine de valériane* administrée en infusion de 10 à 15 gr. pour 100 à 150 gr. d'eau (le Formulaire d'Amsterdam signale une infusion de valériane préparée avec 25 gr. de racine pour une colature de 250 gr. additionnée de 10 gr. de sucre); ensuite, trois préparations galéniques: *l'extrait*, *l'essence* et la *teinture.* On prépare *l'extrait de valériane* en mettant en contact 100 p. de racines finement coupées et 500 gr. d'eau bouillante, et en agitant le mélange; après 24 heures, on exprime le mélange, et on recommence la même opération avec 300 p. d'eau; puis on recueille les liquides après déposition et on en fait un extrait de consistance épaisse. On administre l'extrait en pilules (100 à 400 mgr. par prise et 2 à 3 gr. par jour). *L'essence* s'obtient par distillation; elle possède une réaction franchement acide et peut s'administrer sous forme d'oléosaccharure à la dose de 50 à 250 mgr. par prise. La préparation galénique la plus employée est incontestablement la *teinture de valériane* (1 p. de poudre de racine pour 5 p. d'alcool dilué) à la dose de 30 à 60 gouttes, que l'on associe fréquemment à d'autres teintures.

Je me n'arrêterai pas à la *racine d'angélique* (Archangelica sativa), la *racine de serpentaire* (Aristolochia serpentaria) et la *racine d'ab-*

sinthe (Artemisia vulgaris), que la IIe édition de notre Pharmacopée mentionne encore, mais qui n'ont plus trouvé place dans l'édition actuelle, bien que ces substances aient été autrefois fort en honneur comme antiépileptiques et comme antihystériques. Pour terminer je vous dirai quelques mots de la dernière substance qui rentre dans ce groupe, de l'arnica.

VII. FLEURS D'ARNICA. L'arnica joue un rôle important dans la médecine homéopathique, tant pour l'usage interne que pour l'usage externe, et pour ma part j'estime aussi que les *fleurs d'arnica* (Arnica montana, composée) et la *teinture d'arnica*, préparée au moyen des fleurs d'arnica, ne méritent pas l'oubli dans lequel elles tombent de plus en plus. A la clinique chirurgicale de mon vénéré maître C. B. TILANUS, pendant les années 1853—55, j'ai vu employer assez régulièrement l'arnica et la teinture d'arnica, non seulement pour le pansement des plaies, mais dans les paralysies consécutives à une lésion cérébrale ou médullaire, comme agent analeptique et excitant, lorsqu'il s'agissait de combattre le coma ou un état soporeux.

L'essence d'arnica, principe actif des fleurs d'arnica, est un mélange d'acide laurinique, d'acide palmitique et de paraffine, et est par conséquent déjà par elle-même douée de propriétés excitantes très marquées. Il arrive même que la teinture d'arnica en application externe agisse comme épispastique, ce que HENGSTEBEK attribue aux larves et aux oeufs des mouches d'arnica que contient la teinture. Il importe de mentionner que, dans leurs expériences, HARNACK et de WITKOWSKI constatèrent que l'essence d'arnica agit sur le coeur de la grenouille à l'instar de la physostigmine, et que partant sous ce rapport elle possède les propriétés du camphre. Les fleurs d'arnica contiennent en outre une substance amère cristalline: l'arnicine $C_{20} H_{30} O_4$.

Les fleurs d'arnica s'administrent en infusion (3 à 10 gr. pour 100 gr.: 6 à 10 fois par jour une cuillerée à soupe). La teinture d'arnica s'emploie de préférence diluée quand on s'en sert pour l'application externe; à l'intérieur on l'administre à la dose de 10—30 gouttes dans un peu d'eau sucrée, répétée plusieurs fois par jour.

QUATRE-VINGT CINQUIÈME CONFÉRENCE.

Névrotiques encéphaliques excitants vrais.

III. F. c α. 2. Caractères des excitants vrais. Leur constitution chimique (dérivés de la purine) ne fournit pas l'explication de leur action. Leur influence problématique sur les échanges organiques.

I. *Café et caféine. Café.* Propriétés excitantes du café. Raccourcissement du temps de réaction physiologique et plus grande acuité de perception. Symptômes de l'intoxication. Prétendue inactivité des éléments volatils du café, etc. en rapport avec l'action du café et de la caféine. Indications thérapeutiques du café. Café comme antiseptique *Caféine.* Ses soi-disant sels. Action élémentaire sur les cellules, sur les fibres musculaires. Sensibilité du système nerveux central, de la respiration, de la circulation, de la tension sanguine, des centres cardiaques, du myocarde, vis-à-vis de la caféine. Influence sur la digestion, l'appétit sexuel, les échanges organiques. *Usage thérapeutique* comme analeptique cardiaque, dans la hernie étranglée, comme analgésique, comme antitypique. *Modes d'administration. Doses.* Basicine. Ethoxycaféine.

II. Thé. Constitution. Différence d'action entre le thé et le café. Emploi thérapeutique très rare.

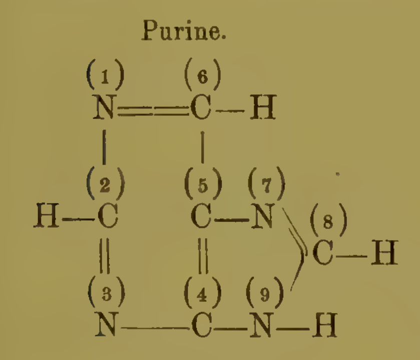
III. Chocolat et théobromine. Chocolat comme aliment. Cacaonine. Théobromine comme diurétique. Comparaison avec la caféine.

IV. *Semences de Kola.* Influence favorable des noix de Kola sur la fatigue. Expériences dans les courses vélocipédiques et les ascensions alpestres. Noix de Kola séchées, torréfiées, et rouge de Kola impropres aux usages thérapeutiques et diététiques. Présence (dans les noix fraîches) de koloxydase, ferment peptique (oxydant) et de kolanine, glycoside décomposable en tannin, caféine et théobromine. Action physiologique des noix de Kola. Absence d'action cumulative et d'accoutumance. *Usage thérapeutique:* comme cardiaque et comme excitant dans les névroses fonctionnelles. Modes d'administration: Teinture de Kola, Pulpe, Sirop, Elixir de Kola. Produits composés: Neuro-Kola. Sirop de Kola composé.

Les névrotiques encéphaliques excitants vrais sont actuellement à l'ordre du jour. Ils diffèrent expressément des névrotiques encéphaliques excitants faux par le fait qu'ils sont dépourvus de toute action excitante locale, qu'ils ne produisent pas d'effet général narcotisant, et surtout que certains processus psychiques simples, comme quelques perceptions sensorielles, sont vraîment stimulés sous leur influence. Leurs propriétés physico-chimiques ne nous rendent pas compte des processus moléculaires dont ils sont capa-

bles. Il n'existe, pour autant que nous sachions, pas d'affinité déterminée entre les principes constitutifs du système nerveux central, entre la lécithine, entre la graisse, etc. et ces agents chimiques. Le seul élément qui puisse servir à interpréter leur action si remarquable consiste en ce que leur constitution chimique rationnelle les groupe comme membres d'une même famille, à laquelle appartiennent les produits de décomposition de la nucléine: l'acide urique, la xanthine, la paraxanthine, la guanine, en un mot les soi-disant bases nucléiniques. Provisoirement cette connaissance ne nous avance pas beaucoup, malgré qu'elle évoque involontairement toute une série d'hypothèses, où l'on peut se représenter que l'acide phosphorique, qui dans les nucléines et les nucléo-albumines est fixé sur les bases nucléiniques, se rapporte de l'une ou l'autre façon à l'acide glycérophosphorique renfermé dans les neurones et qu'il faut placer le point d'agression de cette catégorie de substances dans les produits de désassimilation du système nerveux central, comme l'acide glycérophosphorique, etc. Mais on n'a pas le droit de soulever de pareilles hypothèses, comme on ne possède aucun fait expérimental pour s'éclairer dans cette voie.

Les névrotiques encéphaliques vrais appartiennent tous au groupe de la xanthine (III, p. 233, 457) ou, comme on l'admet généralement sur la foi des expériences classiques de FISCHER, au groupe des corps puriques. La purine (de purum en acid. uricum) est une base dont la formule rationnelle ($C_5 H_5 N_4$), dans laquelle tous les atomes de C et de N ont leur place fixe, est la suivante:



Aux dioxypurines, dont il existe trois isomères, appartient la xanthine. C'est la 2.6 dioxypurine:

Dioxypurine.

```
    (1)    (6)
H—N——–C═O
    |      |
   (2)    (5)  (7)
O═C      C—N—H
    |      ||     \(8)
   (3)    (4) (9) ∥C—H
H—N———C—N ∥
```

De cette 2.6 dioxypurine dérivent tous les excitants utilisés en pharmacothérapie: les deux diméthoxypurines et la triméthyldioxypurine.

1. 3. Diméthyldioxypurine.

```
CH3—N———C=O
    |   |
  O=C   C—N—H
    |   ||   \
    |   ||    C—H
    |   ||   /
CH3—N———C—N
```

Théophylline.

$C_7 H_8 N_4 O_2$

3. 7. Diméthyldioxypurine.

```
  H—N———C=O
    |   |
  O=C   C—N—CH3
    |   ||
    |   ||    C—H
CH3—N———C—N
```

Théobromine.

$C_7 H_8 N_4 O_2$

1. 3. 7. Triméthyldioxypurine.

```
CH3—N———C=O
    |   |
  O=C   C—N—CH3
    |   ||   \
    |   ||    C—H
    |   ||   /
CH3—N———C—N
```

Caféine.

$C_8 H_{10} N_4 O_2$

Toutefois ce ne sont pas les dérivés puriques cristallisés purs, que nous venons de mentionner, qui s'emploient exclusivement ou à titre principal seulement dans la thérapeutique, mais surtout les principes d'origine végétale, extraits et préparés de l'une ou de l'autre façon, dont on retire les bases. Et pour faire ressortir encore une fois qu'il est légitime de ranger les analeptiques faux et les analeptiques vrais sous un même groupe, j'établis comme principe fondamental que la *principale indication thérapeutique des analeptiques vrais*, tout comme celle des analeptiques faux, consiste dans le relèvement des fonctions des appareils, dans la disparition de la sensation de fatigue et d'épuisement, dans la restauration de l'organisme défaillant. L'action stimulante des excitants vrais se caractérise par une *augmentation de la conductibilité*, des *processus moléculaires chimiques du système nerveux central*, comme cela résulte de l'accélération et du relèvement de certaines fonctions psychiques; mais elle peut aussi facilement aller jusqu'à l'hyperexcitation, comme c'est le cas pour tous les irritants. Ces corps peuvent donc également, sous de certaines conditions, *devenir nuisibles* pour le système nerveux, mais le dommage causé ne sera jamais aussi grand que celui produit par les analeptiques faux, vis-à-vis desquels les „neurones" sont si sensibles qu'ils subissent sous leur influence des troubles fonctionnels „inde ab initio". Mais d'un autre côté leur action excitante n'est que limitée et uniforme, et donc jamais aussi intense que celle des analeptiques faux. Ils sont dépourvus de toute action locale, en d'autres mots leur application n'est jamais à même de provoquer dans les grands centres de la moelle

allongée toute la série des processus réflexes produits d'une façon constante pas les irritants locaux.

On a cru trouver une seconde propriété inhérente à tous ces corps dans leur *influence sur les échanges organiques*. Qui ignore le rôle joué dans la diététique par les condiments: thé, café, chocolat, kola, etc. et qui ne comprend que la question de savoir si ces boissons allient à leur pouvoir analeptique une influence directe sur les échanges a attiré depuis longtemps l'attention des physiologistes? Avouons hardiment que nous attendons encore toujours la solution du problème et qu'ici comme ailleurs la grande différence dans les résultats obtenus s'explique par l'énorme variation dans les conditions d'expérimentation, dans les doses, le poids et la nature de l'individu. Il est probable que ces boissons ne peuvent valoir *ni comme aliments ni comme moyens d'épargne* et que par leur effet direct sur le système nerveux elles produisent une suractivité des échanges, qu'on reconnaît aussi bien à l'augmentation de production de l'urée qu'à celle de l'élimination de CO_2.

Nous allons maintenant passer successivement en revue les divers analeptiques vrais. Et d'abord le café et la caféine.

F. c. α. 2. I. CAFÉ et CAFÉINE. Nous comprenons par café l'infusé de fèves de café (coffea arabica) pris à chaud. Aucun autre condiment ni aucun autre médicament n'a été l'objet d'une apologétique pareille à celle que MICHEL LEVY adresse au café. „Les esprits les plus lourds, dit-il, puisent dans le café une certaine facilité pour les oeuvres de l'intelligence; il ne fait pas éclore les idées dans la cervelle de l'idiot, mais il ranime les facultés engourdies de l'homme sain, il épanouit l'imagination du poète et ravive la mémoire du paresseux, il fait couler les idées de la plume et les paroles des lèvres''. Ce tableau paraît exagéré, mais il ne l'est pas. On constate manifestement pendant la durée d'action du café une plus grande rapidité des processus psychiques. Vous savez ce que l'on comprend par le temps de réaction physiologique. Vous savez que le neurobiomètre de EXNER et le noématotachographe de DONDERS nous permettent d'évaluer par ex. en centièmes de seconde l'intervalle existant entre le moment où l'on fait jouer un signal convenu et celui auquel l'individu en expérience annonce par l'exécution d'un mouvement convenu à l'avance qu'il a perçu et compris le signal. Or les expériences de EXNER, VINTSCHGAU, DIETL et DEHIO, prouvent que le temps de réaction physiologique est manifestement („auffallend'') raccourci sous l'influence du café et que cette action ne se dissipe pas aussitôt après l'avoir pris, mais qu'elle persiste encore quelque temps après l'ingurgitation. KREMER a contrôlé en outre après administration du café la distance où l'individu perçoit encore comme deux pointes séparées

les pointes du compas de WEBER et il a trouvé cette distance beaucoup plus courte que dans les conditions normales.

Donc *accélération en même temps que plus grande acuité de perception, voilà les effets du café et de la caféine sur les perceptions sensorielles.* Parallèment à ce *relèvement des processus psychiques* le café provoque un effet nettement analeptique; *il restaure après un travail fatigant du corps et de l'esprit.* Il met donc l'organisme à même de livrer un plus grand travail utile. Il agit aussi favorablement, d'après quelques auteurs, d'une façon directe sur le travail musculaire (expériences ergographiques), malgré que GUILLERY ne pût constater d'effet sur les mouvements des muscles de l'oeil.

L'effet utile a d'ailleurs une limite. Si on le dépasse, on est devant *l'empoisonnement.* HAHNEMANN paraît avoir si fréquemment observé l'empoisonnement par le café qu'il considérait l'usage journalier de cette boisson comme un abus et qu'il ne la tolérait, tout comme les liqueurs et le vin, qu'à titre de médicament. La diatribe de HAHNEMANN contre le café date du début de XIXe siècle (1803), mais même à la fin de ce siècle l'on trouve encore signalée plus d'une cas d'intoxication par le café. C'est ainsi qu'en 1888 GLOGAUER cite le cas d'une dame de 20 ans qui n'avait jamais pris du café et qui lors de son premier essai en but du coup 10 jattes. Outre le vomissement et la douleur épigastrique, conséquences naturelles, elle offrit des symptômes de *délire, de fuite d'idées, de vertige, d'angoisse précordiale* et *de refroidissement des extrémités, de tremblement et de fourmillements dans les doigts, d'accélération du pouls.* Exception faite pour le pouls fréquent, tous les phénomènes avaient disparu après 24 heures. Dans les autres cas (MULLER, COHN, WEINBERG, RUGH) les symptômes toxiques consistent aussi sans exception en *troubles des fonctions cérébrales, du coeur et de la contraction musculaire.* Les convulsions, les tremblements, le refroidissement sont constants dans le tableau toxicologique. Dans un cas (il s'agissait d'une mangeuse de fèves de café, qui journellement depuis 4 ans absorbait dans le magasin 20 à 30 et même 40 graines torréfiées) on constata même des accès épileptiques, qui cessèrent, quoique lentement (après $1^1/_2$ année), après la suppression de l'usage de fèves de café (MARBURG). Les suites du *caféinisme chronique* sont très bien exposées par MENDEL, entre autres. On constate notamment du côté du système nerveux du *manque d'énergie*, de *la faiblesse*, de *l'agrypnie*, et du côté du mouvement, du *tremblement* des mains et des pieds; du côté du coeur: *des palpitations, de la petitesse du pouls*, des mains et des pieds froids; du côté de l'appareil digestif de *l'anorexie* et de la *constipation.*

Les symptômes de *l'empoisonnement par le café*, auxquels appar-

tient encore le prurit anal décrit par Brown-Sequard, *ressemblent à ceux de l'empoisonnement par la caféine*, et dans ces derniers temps on tend, sur la foi des expériences de Lehmann et Wilhelm, à identifier l'action du café avec celle de la caféine. Ces deux expérimentateurs ne trouvèrent en effet ni par l'emploi de la totalité des substances volatiles renfermées dans le café ni par l'emploi des extraits de fèves de café torréfié indemnes de caféine, la moindre action du café. Ce n'est pas étonnant, me direz vous, si l'on songe au vin privé d'alcool comparé au vin! Mais résulte-t-il de ce fait que nous devons admettre l'identité entre le café et une infusion aqueuse chaude de caféine? Les fèves de café renferment, à côté de la caféine, de la caféarine (dont la constitution chimique exacte n'est pas connue: $C_{14} H_{16} N_2 O_4$ (Paladine), du tannin, du caféol (méthylsaligénine). Les fèves de café sont torréfiées et renferment des produits volatils inconnus à odeur aromatique. On ne peut certes pas trop négliger l'importance de ces derniers produits de torréfaction (Bibra), car il y a toute une série de fèves et d'herbes torréfiées, ne renfermant pas trace de caféine, qui servent à la préparation du soi-disant café. — Et ce n'est pas un seul de ces éléments constitutifs mais la somme de tous les produits associés dans des rapports quantitatifs déterminés, le mélange, qui fait le café, c. à d. „une des plus précieuses boissons que l'humanité ait à sa disposition" (Love). Aussi dans tous *les états de collapsus menaçant*, surtout dans *l'empoisonnement par les boissons et les poisons narcotiques* (*alcool*, *opium*), dans les *états d'épuisement*, dans la *période de convalescence* consécutive à des maladies graves, dans les *névralgies* et l'hémicrâirie, dans la *faiblesse cardiaque* et la *dyspnée*, le café reste toujours un analeptique de premier ordre, „un excitant à action rapide", qu'on peut ranger à côté des remèdes analeptiques irritants locaux, sans qu'il surpasse d'une façon absolue ceux-ci, et dont nous discuterons encore tantôt l'influence sur la digestion. Parmi les indications on range aussi la dyspnée. Et c'est à dessein. En effet l'expérience physiologique s'accorde ici avec l'observation clinique: Archangelsky vit notamment le volume de la respiration augmenter sous l'influence du café aussi bien que du thé, c. à d. qu'à chaque respiration le volume de l'air déplacé était notablement plus grand.

Mais la triméthyldioxypurine *ou caféine*, que notre Pharmacopée renseigne comme telle (avec un †) et sous forme de *salicylate de soude et de caféine*, nous intéresse à nous, pharmacothérapeutes, beaucoup plus que le café, auquel Prosorowsky attribue à juste titre à cause de ses éléments empyreumatiques une action antiseptique manifeste, quoique faible (une infusion de café tue le vibrion du choléra en 3 heures). La caféine ne forme pas de vrais sels et

ce qu'on a lancé dans le commerce, sous le nom de citrate de caféine et d'autres sels, ne constitue en général qu'un mélange de caféine alcaline avec la quantité d'acide telle que la réaction est neutre. Notre caféine du commerce se prépare généralement au moyen du thé (thea sinensis), tout comme la vératrine provient de la cévadille. Vous savez (III, p. 253) que la caféine existe, outre dans le café et le thé, dans le guarana, les noix de Kola, et les feuilles de maté. Et comme nous avons déjà appris à connaître la caféine, tant au chapitre des cardiotoniques (III, p. 51) qu'à celui des diurétiques (III, p. 254), nous pouvons aborder directement l'action soi-disant élémentaire de la caféine. Cette action rappelle quelque peu celle de la quinine et d'autres substances basiques. Mise en présence de cellules vivantes de spyrogyra ou d'amibes, la solution de caféine à 1‰ provoque des coagulums d'albumine dans le protoplasme de la spyrogyra, même en dehors de la paroi vacuolaire et chez les amibes elle produit des vacuoles, sans que la fonction de ces organismes paraisse en souffrir. Les fibres musculaires striées isolées entrent dans un état de raideur cadavérique sous l'influence d'une solution concentrée de caféine. Il se produit une raideur, qui rappelle la raideur produite par la chaleur, la coagulation de l'albumine (HEUBEL, KUNKEL) et qu'on peut lever par une transfusion sanguine ou la transfusion de sérum sanguin ou de solution physiologique. Les muscles *fléchisseurs* sont plus sensibles à l'action de la caféine que les *extenseurs* (NEUMANN et LANGENDORFF); les muscles de la *rana temporaria* sont plus sensibles que ceux de la rana esculenta (SCHMIEDEBERG, HEUBEL). Les fibres lisses (de l'urèthre, du canal intestinal) réagissent en ce sens que les solutions faibles ne produisent pas de modification, tandis que les solutions fortes provoquent un ralentissement et un affaiblissement manifestes de la contraction (PROTOPOPOW). Je n'oserai trancher le point de savoir si, comme le veut SACKUR, la mort (des lapins) après injection intraveineuse de 25 c.c. d'une solution de caféine à 2% doit être attribuée à la mise en liberté du ferment fibrinogène.

La sensibilité du système nerveux, et notamment du cerveau, vis-à-vis de la caféine ressort des *délires* qu'on a observés plus d'une fois chez l'homme et surtout des *hallucinations* visuelles FAISANS, DALCHI), de *l'augmentation de température* (BENNETT, WOOD, BINZ), de *l'augmentation de l'irritabilité réflexe*, qui rappelle l'action de la strychnine (comme vice-versa la strychnine en revivifiant les sensations sensorielles rappelle la caféine III, p. 476—77) et qui se montre avant tout chez la rana esculenta et non chez la rana temporaria, de *l'augmentation de fréquence et de profondeur de la respiration*, de *l'accélération des pulsations cardiaques*. Mais les modi-

fications de la respiration et de la circulation nous intéressent d'une façon particulière, quand on songe à l'emploi pratique de la caféine comme analeptique. On doit attribuer l'augmentation de fréquence et de profondeur de la respiration à l'irritation du centre respiratoire (HEERLEIN, ARCHANGELSKY) et probablement, d'une façon secondaire, à l'augmentation de température, mais en tout cas les deux phénomènes ont une marche parallèle. Le changement de la fréquence du pouls et de la tension sanguine a aussi une origine centrale. L'accélération repose sur l'excitation des fibres accélératrices du coeur et des ganglions excito-moteurs cardiaques. Le relèvement de la tension sanguine résulte d'une part de cette accélération (BOCK, VINCI), d'autre part de l'excitation du centre vaso-moteur (PETRESCU, COHNSTEIN). Le muscle cardiaque lui-même est insensible vis-à-vis des doses qui influencent manifestement les centres nerveux du mouvement cardiaque. Le muscle réagit à son tour vis-à-vis de doses *plus élevées*. Le coeur isolé de mammifère réagit par une augmentation de fréquence et souvent aussi par une plus forte intensité des contractions (HEBDOM), tandis que les doses encore plus élevées en produisent la rigidité. Le coeur isolé de grenouille ne subit pas de modification sous l'influence de doses 1 : 2666 (III, p. 51), tandis qu'il se met en rigidité immédiate sous l'influence de solutions d'une plus forte concentration (HEUBEL). Mais tout comme sous l'influence de sang oxygéné le coeur de mammifère peut passer de cet état de rigidité à l'état normal, ainsi en est-il du coeur de grenouille (HEUBEL). Nous savons donc depuis longtemps que la *caféine n'est pas un analeptique cardiaque anodin*, mais il paraît nécessaire de répéter sans cesse le fait pour éviter autant que possible les cas de *mort médicamenteuse par la caféine* par suite d'arrêt du coeur, comme ZENETZ vient d'en rapporter récemment encore un.

Je n'ai rien à ajouter à ce que j'ai exposé *concernant l'action diurétique de la caféine et les modifications que ce corps subit au sein de l'organisme* (III, p. 254—257). Il me faut seulement m'arrêter encore un instant à la question de savoir jusqu'à quel point la *digestion* peut être troublée sous l'influence de la caféine. La réponse à cette question n'est rien moins qu'uniforme et claire. SCHÜTZ vit augmenter les mouvements péristaltiques de l'estomac excisé par une injection de caféine. Cela semblerait indiquer que la caféine agit favorablement sur la digestion. SCHULTZ, au contraire, dans ses essais de digestion artificielle à l'étuve, vit diminuer notablement la peptonisation de l'albumine sous l'influence de la caféine. Le café et la caféine agiraient ils donc avantageusement sur le mécanisme de la digestion et d'une façon défavorable sur le chimisme? Ou bien y aurait-il une différence d'action entre

le café et la caféine? Il m'est avis que l'expérience qui a consacré l'usage de la tasse de café après le dîner plaide manifestement en faveur d'une influence favorable sur la digestion, dont le mécanisme n'est pas encore suffisamment élucidé. Hahnemann lui-même reconnaît d'ailleurs que le café exagère plutôt qu'il ne ralentit la péristaltique intestinale. Reste l'action du café et de la caféine sur les *échanges* et les *fonctions sexuelles*. On n'a pas mal écrit sur l'influence du café sur les échanges. On l'a représenté comme un nutriment, un aliment d'épargne, et les hypothèses de Liebig ont largement contribué à faire admettre ces faits. Dans le système pharmacothérapeutique de Rabuteau, qui avec Boecker, Oppenheim, et d'autres, constata sous l'empire du café une diminution de l'élimination d'urée, le café et les boissons qui contiennent de la caféine appartiennent au groupe des agents chimiques qui ralentissent les échanges. Tout dépend dans l'espèce des doses. Si l'on suit par ex. Oppenheim et que l'on prend du café à dose telle qu'il survient des symptômes d'intoxication, on ne peut manquer de constater la paralysie des échanges. Mais aussi longtemps que le café n'agit simplement que comme excitant, il active plutôt les échanges qu'il ne les déprime. Et que dire de *l'effet antiaphrodisiaque* du café et de la caféine, qui fut déjà connu de Mahomed (Dujardin-Beaumetz), qui inspira à Louis XIV de l'horreur pour l'herbe de Moka et qui fit dire à Hahnemann que l'appétit sexuel sous l'influence du café cesse 15 ans trop tôt! Ces affirmations ne sont certes pas dénuées de toute base, et à ce point de vue il faudra bien admettre ce qui est vrai pour tous les névrotiques et pour les effets du café, que ce sont l'individualité et les doses qui décident. Il est toutefois certain que l'effet anaphrodisiaque ne peut être des plus marqué, car les peuples qui n'usent pas de café ne dament pas le pion dans le culte de Vénus aux autres peuples.

Usage thérapeutique. On emploie la caféine, outre comme diurétique (III, 255), principalement comme *analeptique respiratoire et circulatoire.* Sous ce rapport ce sont surtout les peuples du Sud caféophiles (les Français: Parisot, et les Italiens) qui vantent l'effet de la base xanthique dans les *états adynamiques*, *l'insuffisance cardiaque*, les *oedèmes d'origine cardiaque.* Sur le même principe reposent les indications de la caféine dans l'inanition (Sée et Lapicque), dans la faiblesse cardiaque des enfants durant et après les maladies infectieuses (Sévestre, 2 à 3 fois par jour une injection sous-cutanée de 200 mgr. de caféine: Czarkowski) et dans la bronchite débutante (Edgeworth). Dans *l'empoisonnement par les substances narcotiques il faut en général donner la préférence au café sur la caféine.* Et malgré que la caféine soit aussi indiquée dans la *hernie étranglée*, on doit néanmoins tenir compte de la vieille ex-

périence de DURAND (l'auteur bien connu par son remède contre les calculs biliaires), d'après laquelle un infusé de 250 gr. de café sur 750 gr. d'eau pris en un quart d'heure fait réussir souvent le taxis qui auparavant était totalement impraticable (GUÉRIN) et qui constitue une plaidoirie sérieuse en faveur du café. Il en est de même de l'emploi de la *caféine* comme *antinévralgique* et *antimigraineux*. Le café ici constitue le remède original et la fermeté des principes de HAHNEMANN résulte, entre autres, d'une façon curieuse de sa déclaration qu'il n'a rencontré la migraine, la céphalalgie, les névralgies, que chez les buveurs (ou buveuses) de café. Le café donne l'hémicrânie — l'hémicrânie guérit par le café. La formule est nette! Depuis que nous connaissons l'antipyrine l'importance de la caféine (pâte de guarana, guaranine) a beaucoup baissé comme analgésique dans l'hémicrânie. Mais on ne peut pas méconnaître que, si la caféine n'est qu'un analgésique de second rang, elle ne produit pas les effets secondaires désagréables propres aux analgésiques antipyrétiques. Le café et la caféine semblent aussi pouvoir rendre des services comme *antitypiques contre la malaria.*

Modes d'administration et doses. Outre nos produits officinaux on a lancé dans le commerce toute une série de sels ou de mélanges de caféine: le citrate de caféine, l'hydrobromate ou bromure, l'hydrochlorate ou chlorure, l'arsenite, le benzoate de soude et de caféine. Aucun de ces produits (et il en existe encore un tas d'autres) ne possède d'avantages spéciaux vis-à-vis de la caféine, difficilement soluble (1 : 80 eau) et le salicylate de soude et de caféine (soluble dans 1 : 2 d'eau) de notre Pharmacopée.

On donnera la caféine soit en poudres (150 mgr. à 600 mgr. par prise, 500 mgr. à 2 gr. par jour), soit en solution. Le premier mode convient surtout dans la névralgie et comme analeptique. Pour l'injection sous-cutanée, que les Français emploient aussi souvent, mais nous rarement ou jamais, dans un but analeptique, ne convient naturellement qu'une solution d'une combinaison double dans le genre du salicylate de soude et de caféine, etc.

Nous avons déjà parlé du *symphorol*, de *l'iodo-* et de la *bromo-caféine*, du *caféine-chloral* (III, 256—57). Signalons encore ici comme combinaisons de la caféine avec d'autres substances la *basicine*, la combinaison de caféine et de quinine. Recommandée très particulièrement par GOLDMANN et KREIDMANN comme analgésique, mais aussi comme antitypique et antipyrétique, et *l'éthoxycaféine*. Cette dernière, qui dérive de la caféine par le remplacement de 1 H par $OC_2 H_5$, semble posséder des propriétés narcotiques (FILEHNE), mais ne paraît pas convenir à la pratique (DUJARDIN-BEAUMETZ). Déjà à doses modérées elle produit du collapsus.

II. *Thé*. Vous connaissez la fable de l'origine de l'arbuste du

thé. Un prêtre valeureux de Boudha, Varma, alla du Japon en Chine pour y prêcher la religion de Boudha. Comme il se sentit dominé par le sommeil et incapable de continuer sa prédication, il se coupa les paupières et les jeta. Ces paupières tombèrent dans un sol généreux qui donna naissance à la plante du thé. Vous voyez donc que la tradition populaire reconnaissait déjà l'action antihypnotique, analeptique. Mais si l'on compare le thé et le café (BONTEKOE, BERNAGIE), la boisson rafraîchissante qui flatte tant le palais avec le poison du Moka, qui contracte l'artériole vide" (BILDERDIJK), le afternoon tea avec la tasse de café „on croirait à peine que ces deux boissons doivent leur action à un même élément constitutif. Et cependant le thé renferme encore plus de caféine que le café; notre *caféine* est extraite du thé et le pourcentage de la caféine dans la poudre de thé s'élève jusqu' à 4% à peu près (Thé du Congo 1.54, thé vert 2.386). Les produits de distillation du thé et les extraits éthérés de thé (retirés de 150—200 gr. de feuilles de thé) qui renfermeraient la soi-disant huile de thé (MULDER), sont pour ainsi dire tout à fait inactifs chez l'homme et les *symptômes de l'intoxication par le thé*, consistant dans un pouls lent et irrégulier, des vertiges, de l'agitation motrice, du tremblement léger, des secousses musculaires; qui après usage de thé très fort — bouilli — peuvent entraîner du delirium tremens (SLAYTER), tous ces symptômes ressemblent à tant d'égards à l'empoisonnement par la caféine qu'on est porté à donner raison à LEHMANN et TENDLAU, qui considèrent l'action physiologique du thé comme due à la caféine. Mais celui qui se range à cette manière de voir oublie que la ressemblance familiale est autre chose que l'identité et que la *théophylline* renfermée dans feuilles de thé (1.3 diméthyldioxypurine), possède, d'après les recherches modernes de ACH, une action diurétique puissante, dépassant même chez le lapin celle de la théobromine et correspondant à celle de la paraxanthine (1.7 diméthyldioxypurine); il oublie enfin les faibles proportions d'adénine (β-aminopurine) dont KOSSEL a démontré la présence dans le thé.

Non! les différences d'action physiologique entre le thé et le café sont incontestables. La coeur et la circulation sont plus sensibles vis-à-vis du café que vis-à-vis du thé; l'action antihypnotique du thé est plus intense que celle du café; le thé constipe par suite de sa forte teneur en tannin, tandis que le café est un laxatif. Et nous voyons ici encore une fois manifestement qu'une combinaison d'un agent chimique, comme la caféine, en proportions variées avec d'autres agents chimiques doit être considérée comme un mélange „sui generis" et non simplement comme une solution de caféine à concentration déterminée.

L'usage thérapeutique du thé est rarement indiqué. On y recourt du moins peu dans les contrées du Nord, qui usent du thé en boisson. Il en est ainsi malgré les propriétés analeptiques énergiques du thé, malgré son pouvoir, bien démontré, de raccourcir le temps de réaction psychique et de faciliter l'utilisation psychique du matériel de représentation mentale, comme l'appelle KRAEPELIN (DEHIO); malgré le fait constaté par KASSUYAMA et SENO qu'un large usage de théine (caféine et théophylline) abaisse notablement l'acidité urinaire et provoque même une réaction alcaline.

III. CACAO et THÉOBROMINE. Dans les fèves torréfiées du cacao l'on trouve, à côté de l'albumine et de la dextrine, une grande quantité de graisse fusible à basse température = l'huile de cacao (butyrum cacao). Le chocolat préparé au moyen de fèves de cacao est donc pour ainsi dire un aliment complet (COHN), du moins une boisson nutritive. Aussi le chocolat, sans addition de sucre, comprend il tous les principes nutritifs: l'albumine, la graisse, les hydrates de carbone et les sels. Il est de plus un condiment, grâce à la cacaonine, glucoside complexe, dont on isole la *théobromine* (SCHWEITZER). Vous savez (III, 256—258) que *comme diurétique la théobromine surpasse la caféine*, non comme telle, mais parce qu'on peut l'administrer à doses plus élevées que la caféine sans constater d'effets manifestes sur le coeur, les vaisseaux sanguins et le système nerveux central (COHNSTEIN, HOHN, BOCK). Aussi emploie-t-on principalement, sinon exclusivement, la théobromine, la caféine faible, le dérivé purique le moins irritant, comme diurétique. Le chocolat, qui à cause de sa forte teneur en graisse est un hématique se rapprochant des hématiques oléagineux, et la poudre de cacao ne figurent dans notre Pharmacopée que comme excipients utilisés pour faire des *trochisques* (trochisques de fer, trochisques de santonine). La théobromine mérite à peine une place parmi les névrotiques encéphaliques excitants, mais le mélange de caféine et de théobromine, tel qu'on le rencontre dans les noix de Kola, peut à tous les points de vue revendiquer cet honneur.

IV. Les *Semences de kola*, appelées vulgairement noix de kola et provenant du kola acuminata (Sterculiacées) furent déjà connues du premier professeur de botanique de Leyde, CLUSIUS. Tous ceux qui ont fait le voyage d'Afrique font mention des noix de kola et de leur importance comme condiment et comme produit commercial pour les indigènes. Et cependant l'attention des médecins et physiologistes européens n'a été fixée sérieusement sur la kola que depuis une vingtaine d'années, grâces surtout aux pharmacologues français (HECKEL et SCHLAGDENHAUFEN). On a tâché d'importer différentes formes de kola pour permettre aux Européens

de mettre à contribution les effets stimulants et défatigants, que les Behanzins éprouvent en mâchant les noix fraîches de kola. Aussi Duhamel a-t-il obtenu réellement de bons effets de la kola fraîche dans les ascensions de montagne et Henry dans les courses vélocipédiques. Et, en se basant sur ces résultats, l'intendance militaire française mit dans la gibecière des soldats astreints à des marches fatigantes du rouge de kola. Mais le résultat ne répondit pas à l'attente. Aussi trouva-t-on bientôt (François) que le procédé de sécher et de torréfier la kola ou d'en faire du rouge de kola n'est pas pratique. Les noix de kola fraîches renferment en très forte proportion un ferment, la *Koloxydase* (Schweitzer, Carles) et une molécule très complexe, la *Kolanine*. La kolanine, d'après les recherches les plus récentes, est une combinaison du tannin avec la caféine et la théobromine. Le soi-disant rouge de kola est un produit de décomposition de constitution inconstante (Mosso), sur lequel se précipite une certaine proportion de matière colorante rouge (provenant de la kolanine, comme le rouge du quinquina provient de la tanno-quinine). Tout consiste donc à conserver dans les noix de kola la koloxydase et la kolanine dans le même état qu'on les rencontre à l'état frais (Carles). Je ne saurais trancher le point de savoir si la koloxydase joue vraîment le rôle d'oxydant que lui attribue Carles. L'importance des ferments oxydants n'est pas connue jusqu'ici, mais le ferment renfermé dans les noix de kola a les mêmes caractères que le ferment du carica papaya, de l'ananassa sativa, etc. (II, 148, 149). Il appartient donc aux digestifs peptiques et explique l'augmentation de l'appétit et le relèvement de la digestion par l'usage des noix de kola. Si l'on sèche et torréfie les noix de kola, le ferment en question se détruit; la combinaison naturelle de l'acide tannique avec la caféine et la théobromine se décompose et les noix de kola ne sont plus ce qu'elles étaient à l'état frais. Il existe une différence manifeste entre l'action physiologique des noix de kola et celle de la caféine. Les noix de kola sont excitantes (elles peuvent aussi faire l'office d'aphrodisiaques et exerceraient donc sur les organes sexuels une action opposée à celle de la caféine), mais elles finissent par paralyser. Elles sont relativement inoffensives (des doses massives seules paraissent produire un effet toxique ou mortel, surtout par influence sur le coeur). Elles possèdent des effets légèrement diurétiques (les noix de kola exerceraient même sur le rein une action anhydragogue), mais des effets peptiques énergiques. Barr signale comme antidote la strychnine. Castrowitz, qui sous la direction de Schultz essaya sur lui-même et sur une dizaine de ses compagnons d'étude à l'Université de Greifswald la teinture de kola à doses très faibles mais progressives durant quelques semaines, constata chez

tous, comme phénomènes constants, de la diminution de la fréquence du pouls, des palpitations de coeur, de la transpiration des mains, tandis que les autres symptômes (exanthèmes, névralgies, etc.) étaient très inconstants. La teinture avait été préparée au moyen de noix fraîches.

La remarque de Barr que les noix de kola, malgré un usage répété et continu, ne donnent nullement lieu à des phénomènes d'accoutumance ou d'accumulation, s'applique aussi au café et au thé. Nous utilisons durant toute l'année la même quantité de ces condiments sans que nous éprouvions le besoin d'augmenter la dose. Le cas est tout autre pour les condiments alcooliques. Nous devons sans cesse augmenter la dose d'alcool, d'éther, d'opium, pour continuer à en obtenir la même jouissance. D'ailleurs il s'agit dans ce dernier cas de dépression, de paralysie des centres de contrôle et non d'une vraie excitation. En outre les dérivés puriques sont excessivement diffusibles et s'éliminent presque in toto, tout comme les produits de désassimilation de la nucléine. Ces dérivés ne paraissent toxiques qu'à très fortes doses et si le café, le thé, etc. provoquent de l'intoxication chronique, il faut mettre ce fait sur le compte non des dérivés puriques mais d'autres éléments constitutifs.

Usage thérapeutique. Schoemaker, Dornbluth et tout récemment Flesh vantèrent la kola comme excitant et comme cardiaque dans les névroses (surtout les névroses d'origine sexuelle). L'avenir thérapeutique de la kola dépend manifestement de ses préparations.

Modes d'administration. On a fait une teinture de kola et au moyen de celle-ci un sirop de la composition suivante: Teint. de kola 20 gr., Teinture de vanille 20 gttes, Sirop simple 90, eau dist. 50. Dose: 15 à 30 gr. par jour. Carles recommande comme préparations utiles la *Pulpe de kola* (Semences fraîches mélangées de sucre et conservées à vose clos); dose $^1/_2$ à 1 cuiller à thé à chaque heure de marche p. e.; le *Sirop de kola*, suc frais de fruits de kola, vin (Vin de Grenache) et sucre: dose cinq fois supérieure à celle de la pulpe, $^1/_2$ à 1 cuiller à soupe; *l'Elixir de kola* (suc frais avec vin de Grenache): 2 cuillers à soupe renferment 50 gr. de kola fraîche.

Le dosage ne peut jamais se faire à la légère. La sensibilité individuelle est, vous le savez, un facteur dont le rôle n'est pas le moins important dans l'emploi des névrotiques.

Comme combinaisons de la kola avec d'autres remèdes signalons le *Neurokola* (mélange de kola et de glycérophosphate de chaux, produit français, dont la vraie composition est inconnue: Baumann) et le *Sirop de kola composé* Hell, qui correspond à la recette suivante de Flesch:

Citrate de quinine et citrate de fer 2 gr. 500 mgr.
Nitrate de strychnine 75 mgr.
Extrait fluide de kola 25 gr.
Glycérophosphate de soude 25 gr.
Dissolvez à chaleur modérée dans Sirop d'oranges 200 gr.
3 fois par jour une cuiller à thé après les repas.

On ne peut jamais administrer les préparations de kola et les dérivés puriques peu avant le coucher. On se rappellera la fable chinoise et l'on doit considérer *l'agrypnie* comme *contre-indication formelle* de l'emploi d'excitants vrais.

QUATRE-VINGT SIXIEME CONFÉRENCE.

Névrotiques encéphaliques déprimants. Anesthésiques inhalatoires. Chloroforme.

Importance et classification des névrotiques encéphaliques déprimants. Base physico-chimique de l'action des anesthésiques et hypnotiques. Base de l'action des narcotiques et sédatifs insuffisamment connue.

F. c. β. 1. *Anesthésiques.* Anesthésie locale et générale en chirurgie. Méthode inhalatoire et son importance en fait d'anesthésie générale.

I. *Chloroforme.* Effets locaux irritatifs sur les muqueuses du nez, de la bouche, du tractus intestinal et réflexes qui en dépendent. Chloroforme poison protoplasmatique énergique. Sort du chloroforme dans l'organisme animal. Sa fixation sur les éléments tissulaires, globules rouges du sang, neurones, etc. Analyse du chloroforme et siguification du Cl dans la molécule. Le chloroforme agit comme molécule totale. Son passage dans l'urine. Présence de substances réductrices dans l'urine après usage de chloroforme. Intensité et nature de l'action générale dépendantes de la teneur de chloroforme dans l'air inspiré. Expériences de Paul Bert. Procédé de la goutte de Labbé. Expériences sur la grenouille. Stades de l'anesthésie chloroformique. Identité du premier stade = stade d'excitation avec celui de l'ivresse alcoolique. Absence partielle de l'excitation par l'administration d'air en quantité voulue Mouvements de l'oeil et pupille durant le premier stade. Second stade = sommeil avec suppression d'un grand nombre de réflexes. Troisième stade = sommeil avec suppression de tous les réflexes.

Causes diverses de mort par inhalation chloroformique dans l'anesthésie chirurgicale. I. Mort primaire par intoxication chloroformique sur la table d'opération. Mort par arrêt respiratoire ou cardiaque? Le chloroforme à trop fortes doses arrête d'abord la respiration, puis la coeur, mais l'arrêt de la respiration est beaucoup moins dangereux que celui du coeur. On peut prévenir généralement les deux par une dosage convenable. Impuretés du chloroforme et leur importance. Décomposition subie par le chloroforme dans des locaux mal ventilés et éclaires artificiellement. 2. Mort secondaire à l'anesthésie chloroformique *a.* par shock, par le fait que dans le stade d'excitation ou d'anesthésie incomplète les réflexes cardiaques des nerfs douloureux disparaissent plus tardivement que les réflexes des mêmes nerfs sur la tension sanguine (Brunton), *b.* par le danger opératoire augmenté par l'absence de tous les réflexes. Ce dernier danger peut être évité par l'anesthésie locale.

Dans l'emploi thérapeutique des *névrotiques encéphaliques déprimants* il n'y a plus question de répondre à une indication causale. Le but thérapeutique consiste à soulager, à calmer des douleurs, à dissiper des sensations et des réflexes désagréables. On soulage en assoupissant durant un temps plus ou moins prolongé les grands

centres de la perception douloureuse, en calmant les processus d'irradiation et réflexes, c. à d. donc en abaissant le travail des centres de régulation et de compensation temporairement sous le niveau habituel. Armez vous dans leur emploi d'une peur salutaire, mais que cette peur ne vous empêche pas d'y recourir là où se pose pour vous l'indication d'un traitement palliatif (III, p. 373).

Tous ces agents provoquent le sommeil et calment la douleur. Ils comptent deux groupes: les *hypnotiques directs et indirects*. Les hypnotiques directs s'emploient: 1°. pour produire *rapidement de l'analgésie absolue et un sommeil artificiel profond*, de façon à modifier dans cet état les rapports mécaniques des parties sensibles de l'organisme vivant, comme le veut le chirurgien, dans l'espoir d'obtenir une guérison totale ou la conservation de la vie: *anesthésiques inhalatoires* ou 2e dans le but thérapeutique de ramener, dans les cas d'insomnie, provoquée surtout par l'irritabilité du système nerveux et non par la douleur, un sommeil régulier qui rappelle autant que possible le sommeil normal: *hypnotiques*.

Les *hypnotiques indirects* s'emploient 3°. pour diminuer les douleurs, résultant de l'état maladif lui-même et contre lesquelles la thérapeutique causale s'est montrée impuissante: *narcotiques* (le sommeil revient spontanément par la cessation des douleurs ou 4°. pour conjurer des phénomènes d'irradiation ou d'hyperréflectivité exagérés et faire revenir ainsi le repos et indirectement le sommeil: *sédatifs*.

Il n'existe pas de différence essentielle, au point de vue chimique et physiologique, entre le groupe des somnifères directs, les *anesthésiques d'un côté* et les *hypnotiques excitants faux* de l'autre. L'alcool à hautes doses est un anesthésique et un hypnotique. Les huiles essentielles de la valériane dépriment l'irritabilité réflexe aussi bien que les anesthésiques inhalatoires. Tous les anesthésiques inhalatoires et hypnotiques exercent une action irritante locale, qui ne le cède pas en intensité à celle de l'alcool et des huiles essentielles. Toutes ces substances sont *plus ou moins volatiles* et appartiennent en général aux radicaux d'acides gras. Mais elles possèdent surtout cet attribut commun que chez toutes *l'affinité pour la graisse* (*lécithine*, *cholestérine*) *du système nerveux central peut être regardée comme la base de leur action physiologique* L'intensité de leurs effets dépend en général des proportions dans lesquelles, au contact du protoplasma renfermant de la graisse et de l'eau, elles se fixent sur ces dernières. Plus facile est leur dissolution dans la graisse (huile) plus difficile leur dissolution dans l'eau; plus rapide est leur pénétration dans la cellule et plus intense le trouble occasionné dans les processus moléculaires de la cellule. Plus la cellule est riche en graisse, plus grande sera sa lésion. On peut sans réticence appeler tous

ces agents des poisons protoplasmiques généraux, mais ils sont surtout des poisons pour les neurones. Le fait que ce sont manifestement les processus physico-chimiques, trouvant leur expression dans le *coëfficient de partage*, qui dominent l'intensité de l'action physiologique, ce fait, dis-je résulte encore de quelques chiffres que j'emprunte à MEYER, BAUM et OVERTON. Remarquons ici que le coëfficient de partage s'obtient de la manière suivante: on évalue le degré de concentration de la graisse et celui de l'eau et l'on divise le premier par le dernier. Les substances à action la plus intensive possèdent aussi le plus haut coëfficient de partage.

Concentration minima. (1 gramme molécule sur 1 litre d'eau), à laquelle les agents suivants sont encore actifs:		Coëfficient de partage $\frac{C.graisse}{C.eau}$	
Chloral	0,02	0,22	BAUM.
Sulfonal	0,006	1,11	BAUM.
Trional	0,0018	4,46	BAUM.
Pental	0,0023	= soluble dans 2000 p. d'eau, se mélange à l'huile.	OVERTON.
Valérianate de butyle	0,000025	= très difficilement soluble dans l'eau, soluble en toutes proportions dans l'huile.	OVERTON.

A cette famille naturelle des moyens somnifères directs il faut opposer le groupe des *narcotiques* et des *sédatifs*. Provisoirement notre savoir relatif à la constitution chimique des *alcaloïdes*, dont ces remèdes se composent en majeure partie, n'a pas jeté de jour sur leur action physiologique; nous ne connaissons provisoirement pas non plus de propriétés physiques capables de nous donner la clef de l'action physiologique. Il est vrai que nous pouvons nous en référer à la *lécithalbumine*, qui selon LIEBERMANN se trouverait dans toutes les cellules, et qui possède la propriété de se combiner aux alcalis, aux alcaloïdes, etc. Mais l'existence de cette lécithalbumine est elle-même encore trop problématique, de sorte qu'il est encore plus rationnel de reconnaître notre ignorance complète dans ce domaine que de nous égarer dans les hypothèses.

Je me permettrai donc de m'écarter dans la classification des névrotiques encéphaliques déprimants légèrement de mon système original, en ce sens que je me propose d'étudier directement après les anesthésiques (β 1) les hypnotiques (β 2), puis viendront les narcotiques (β 3) et enfin les sédatifs (β 4). Je ferai remarquer encore que, comme pour l'alcool, ce sont les centres corticaux les plus supérieurs qui se montrent les plus sensibles vis-à-vis de 1 et 2, tandis que pour 3 et 4 la succession anatomique des organes sensibles est loin d'être aussi manifeste. Au contraire, ici les centres de la moelle allongée luttent de sensibilité avec les centres psychiques les plus élevés et souvent même les dépassent. Il est d'ailleurs inutile de faire ressortir encore une fois qu'on ne con-

naît pas d'encéphaliques déprimants vis-à-vis desquels les appareils périphériques reliés au système nerveux central seraient absolument insensibles. Ici comme partout ailleurs c'est la dose qui règle l'effet. Je commence donc par les anesthésiques inhalatoires et les hypnotiques.

ANESTHÉSIQUES INHALATOIRES. F. c. β. 1. Ce ne fut qu'au 19me siècle que la science disposa d'agents chimiques qui la mettaient à même *d'appliquer avec certitude aux opérations chirurgicales* le „Divinum est opus sedare dolorem" d'HIPPOCRATE. La méthode consistant à insensibiliser exclusivement l'endroit où portera l'opération, le champ opératoire, c. à d. la méthode de *l'anesthésie locale* n'est pas entièrement l'enfant du XIXe siècle, mais c'est dans ce siècle qu'elle s'est épanouie. Cette méthode ne laisse rien à désirer au point de vue de l'innocuité et de la précision. Elle se limite au strict nécessaire; elle n'atteint ni la conscience ni les centres de perception sensorielle et ne fait que supprimer momentanément les rapports entre l'organisme et les appareils périphériques de sensibilité. La méthode consistant à obnubiler momentanément les centres de perception sensorielle eux-mêmes, à endormir la conscience, à fermer temporairement tout le grand bureau central de la volonté, de la conscience, de la perception, à provoquer *l'anesthésie générale*, est beaucoup plus ancienne. Chez les peuplades sauvages, chez les Hindous, on utilisait à cet effet la suggestion et l'hypnose, le tantam et les cris des médicastres (qui ne se rappelle Sequah?). Les peuples antiques utilisaient à cet effet la mandragore, dont ils faisaient avaler au Patient un décocté mélangé à du vin (LUCIUS APULEJUS). NICOLAUS PRAEPOSITUS, GILBERTUS ANGLICUS, GUY DE CHAULIAC décrivent la *Spongia somnifera* de THEODORIC?, qui, après avoir absorbé divers sucs narcotiques et après été conservée à sec, est humectée d'eau chaude et mise sous le nez du patient pour qu'il la renifle et s'endorme.

L'inhalation d'air chaud qui a barboté dans la Spongia somnifera est le premier exemple de l'emploi des *anesthésiques inhalatoires* et le précurseur de l'inhalation du monoxyde d'azote (N_2O) par H. DAVY. Pour obtenir l'anesthésie (le mot provient du célèbre médecin et philosophe américain OLIVER WENDELL HOLMES), l'inhalation de N_2O fut appliquée d'abord par HORACE WELLS, un médecin de Hartford (Amérique), à qui revient l'honneur d'avoir découvert l'anesthésie chirurgicale inhalatoire et générale, telle qu'elle se pratique de nos jours. Mais hélas! il subit le sort de tant d'autres grands inventeurs; il fut sifflé à Boston chaque fois qu'une expérience ne réussit pas; ses contemporains et concurrents JACKSON et MORTON ne cessèrent de le mettre à l'arrière-plan et à l'âge de 33 ans, en 1848, fatigué de lutter, il se suicida. Voilà

l'histoire d'une vie et d'un martyre qui mérite certes la peine qu'on la scrute. La découverte de WELLS date du 11 décembre 1844. Mais il résulte des publications de FOY que déjà en 1841 C. W. LONG avait fait dans la pratique des opérations chirurgicales après inhalation d'éther, tandis quo WELLS, JACKSON et MORTON se disputèrent en 1846 l'honneur d'avoir employé les premiers les vapeurs d'éther comme moyen anesthésique. Mais la vraie marche triomphale de l'anesthésie inhalatoire ne débuta vraîment qu'à l'époque où J. Y. SIMPSON, d'Edimbourg, fit connaître un nouvel agent anesthésique et ses effets, le chloroforme.

L'oxydule d'azote, *l'éther et le chloroforme*, remèdes anesthésiques inhalatoires dont l'application pratique nous vient du nouveau monde et dont la race anglo-saxonne a doté l'humanité, sont encore toujours les trois représentants principaux du groupe. Nous n'en étudierons pas d'autres in extenso et nous les passerons en revue dans l'ordre inverse, donc d'abord le chloroforme et l'éther et puis l'oxydule d'azote.

Le mode d'administration, l'inhalation de ces substances volatiles et de ces gaz explique la rapidité et la sûreté de leur action. Si nous songeons à la grande superficie qu'occupe le champ capillaire dans le poumon, nous comprendrons que l'inhalation de ces agents volatils correspond au passage direct dans le sang d'une grande proportion de ces substances (I, p. 92). Ce passage dans le sang peut amener l'altération du sang lui-même, mais ceci ne présente pas grande importance au point de vue de l'action anesthésique. La grenouille saline offre tous les symptômes de la névrose éthérée et chloroformique tout comme le grenouille qui a gardé sa circulation sanguine (I, p. 82). L'affinité de la lécithine, de la cholestérine des globules rouges pour l'éther et le chloroforme est cause que le sang d'animaux chloroformisés cristallise avec une facilité étonnante. Mais *il faut localiser l'action de l'éther et du chloroforme dans le cerveau*, où ils sont véhiculés avec le sang. Elle ne dépend pas du mode dont ces agents volatils pénètrent dans le sang; elle se manifeste également quand le chloroforme ou l'éther sont pris par l'estomac ou sous forme de lavement. Mais cependant si l'on désire obtenir un effet qui dure non des heures mais seulement quelques secondes ou minutes, c'est *l'inhalation qui est la voie indiquée*, *pour amener au cerveau dans un temps relativement court la quantité d'agent chimique suffisante pour produire l'anesthésie complète.* Or en cas d'inhalation il passera dans l'unité de temps d'autant plus de vapeurs à l'intérieur du sang que la densité de la vapeur est plus élevée. Aussi constatons nous que les vapeurs alcooliques, comme l'avait déjà signalé MAC CORMAC il y a 30 ans, sont à peine capables de provoquer par inhalation

l'anesthésie complète, par le fait que la densité de ces vapeurs est de loin inférieure à la densité de vapeur du chloroforme et de l'éther (soit vapeur de chloroforme = 4,23, vapeur d'éther = 2581, vapeur d'alcool = 1,6133) (comp. III, p. 466). Inutile de vous rappeler que la méthode de l'anesthésie générale inhalatoire est infiniment plus dangereuse que l'anesthésie locale et qu'elle impose au médecin et au chirurgien une responsabilité d'autant plus forte que l'individu est plus inconscient de ce que lui arrive dans ce sommeil artificiel. Je puis donc passer à l'étude des anesthésiques en particulier.

F. c. β. 1. I. Le CHLOROFORME, trichlorométhane, $CHCl_3$, l'anesthésique inhalatoire *κατ'ἐξοχήν*, a une saveur douce particulière, bout à 61° C., et possède un poids spécifique de 1.5266. Il développe, grâces à sa volatilité, une *action irritante locale énergique*, qui rappelle celle de l'alcool. L'irritant appliqué sur la peau et les muqueuses provoque d'abord de la *douleur*. Ce fait est dû en partie à l'évaporation rapide, en partie à la nature même de l'agent chimique. La douleur provoquée sur les muqueuses est de nature pongitive. Quand on renifle le chloroforme par le nez on éprouve successivement une sensation odorante, une sensation de froid et de brûlure intense prolongée. Si on l'applique à très faible dose au moyen d'un pinceau sur la muqueuse conjonctivale, nasale, labiale, buccale, le chloroforme provoque tout comme sur la peau d'abord, du froid, puis une douleur brûlante. L'intensité de la sensation de froid est uniforme; l'intensité de la sensation douloureuse, au contraire, varie beaucoup d'après les endroits d'application. ROLLETT, à qui nous devons ces intéressantes observations, regarde le chloroforme (et l'éther) comme *un irritant vrai pour les nerfs de la douleur*, comme c'est d'ailleurs le cas pour tous les irritants chimiques (III, p. 307, 308).

Grâces à cette irritation des nerfs de la douleur (et des nerfs sensoriels) l'inhalation de chloroforme détermine l'hyperémie, la *sécrétion réflexe* (salive, suc gastrique) et certains *processus réflexes à distance*. L'irritation de la *muqueuse nasale* par le chloroforme, provoque, comme KRATSCHMER le premier l'a exactement décrit en 1870, une *irritation réflexe du vague*, qui peut provoquer le ralentissement manifeste des contractions cardiaques et même l'arrêt du coeur (DOGIEL). C'est là un effet de l'irritation chimique comme telle qu'on peut provoquer, tout comme par le chloroforme, au moyen de la fumée de tabac, par l'excitation électrique de la muqueuse nasale. Pour éviter cet effet, qui peut parfois se produire déjà après les premières inhalations de chloroforme (signalons à ce propos une communication de LEFORT qui rapporte qu'il vit se produire brusquement chez un enfant l'arrêt du coeur qui,

après avoir respiré très superficiellement, se mit sur sa recommandation: respirez donc plus énergiquement, à humer activement le chloroforme). Cassosivici et Rosenberg ont recommandé en 1895 la cocaïnisation de la muqueuse nasale avant de commencer l'inhalation de chloroforme. *L'irritation* en question *des nerfs triju-meau et olfactif* amène aussi des modifications de la respiration et de la tension sanguine, comme nous l'avons déjà fait ressortir à propos de l'ammoniaque (III, p. 485).

Quand le chloroforme arrive au contact de la *muqueuse gastrique* il se produit du *vomissement*. Aussi, en se basant sur ce fait, Passet attribue les vomissements qui surviennent après la narcose chloroformique à ce que les patients avalent la salive et le suc buccal saturé de chloroforme (aussi un bon remède consiste à éloigner soigneusement l'excès de salive, etc. Les expériences de Bongers nous enseignent entretemps qu'après injection sous-cutanée, le chloroforme peut s'éliminer du sang par la muqueuse gastrique. Aussi la théorie de Passet me paraît elle quelque peu unilatérale. Nous considérons comme pratiquement peu importantes, mais intéressantes au point de vue physiologique, *l'augmentation du glycogène hépatique* après l'usage interne de chloroforme (et d'éther: Claude Bernard III, p. 277) et *l'exagération de la sécrétion biliaire* tout comme à la suite de l'usage interne d'éther et de térébenthine. Dans son influence sur la muqueuse du tractus intestinal le chloroforme se trouve également sur la même ligne que l'alcool; mais il représente un carminatif d'une activité colossale, avec lequel on ne tarde pas à dépasser le but voulu et l'on provoque la gastrite, l'entérite avec toutes leurs conséquences.

On ne peut d'ailleurs pas oublier que *l'application de chloroforme tue rapidement les tissus*. Grâces à son affinité pour l'albumine, la lécithine, la cholestérine, il représente un *vrai poison protoplasmique. Il tue tous les ferments organisés* (Salkowski). La *fibre striée*, sous l'influence du chloroforme passe à l'état de rigidité cadavérique (Kussmaul). Sous son influence le *globule rouge* se détruit et laisse diffuser son hémoglobine. Les *leucocytes* se paralysent. Les graines, non absolument sèches, perdent définitivement la vitalité sous l'influence de 37 : 100000 (Coupin); le caméléon y succombe tout en perdant sa variation de couleurs et devenant noir (Keller); les serpents et les tortues y sont si sensibles que chez ces animaux la mort précède le sommeil (Siefert). Appliqué localement et prudemment sur un nerf (sous forme de vapeur), il trouble la conductibilité, d'une façon plus intense dans les fibres sensibles que dans les fibres motrices (Pereles et Sachs, Luchsinger).

Rien d'étonnant donc à ce que l'action même de faibles proportions de chloroforme ne se limite pas à une irritation locale.

Contrairement à l'effet exercé par l'alcool, dans celui exercé par le chloroforme *l'irritation locale et ses conséquences sont offusquées totalement par les effets anesthésiques généraux* de cette substance volatile, qui grâce à sa tension de vapeur passe si aisément dans le sang et le milieu intérieur.

Mais avant d'étudier tous ces derniers effets dans leurs détails, arrêtons nous quelque peu au *sort que subit le chloroforme dans l'organisme.* Examinons d'abord le point de savoir si le chloroforme subit une décomposition dans l'organisme et si, comme Binz, entre autres, a cru pouvoir le démontrer, les effets déprimants sont dûs à *l'action narcotique de la molécule chlore.* La série des produits de substitution chlorés du méthane et de l'éthane, signalée dans la Pharmacothérapie générale, semble théoriquement plaider en faveur de cette derniere manière de voir. Ils sont en effet tous des anesthésiques et ceux qui sont relativement les plus riches en chlore ont aussi relativement l'action la plus énergique. J'ai déjà appelé votre attention (I, p. 50) sur l'unilatéralité de cette théorie, qui fut apparemment confirmée par une série de nouvelles recherches de Kossa, Buchholtz, Mund, Marshall et Heath, mais qui fut totalement mise à néant par les recherches récentes de Kionka (K. trouva, en faisant le dosage rigoureux du pouvoir anesthésique, $CHCl_3 = 1$, $CH_3Cl = 1/4$, $CCl_4 = 1/2$ c. à d. qu'il faut deux fois plus de CCl_4 et quatre fois plus de CH_3Cl que de chloroforme pour produire une anesthésie complète). Cette théorie tient trop peu compte des propriétés physico-chimiques des agents médicamenteux. S'il est vrai que Zeller et Kast ont trouvé dans l'urine consécutivement à la narcose chloroformique une augmentation des chlorures, ou que d'autres, comme récemment encore Desgrès et Nicloux, admettent une décomposition du chloroforme sous l'influence de l'alcali en CO (oxyde de carbone), acide chlorhydrique et chlorure alcalin

$$CHCl_3 + KOH = CO + 2\,HCl + KCl$$

(décomposition dans laquelle il n'est en tout cas pas question de mise en liberté de chlore) et que Vitali admet cette dernière manière de voir tandis que St. Martin la combat, on n'en peut pas moins affirmer que *dans la narcose la molécule de chloroforme agit comme telle.* Elle le fait non seulement en vertu de sa constitution chimique, mais surtout en vertu de son degré de volatilité, de son degré de tension osmotique, de son pouvoir d'affinité pour l'eau et la graisse, etc.. Nous n'avons pas jusqu'ici de preuves d'une décomposition du chloroforme au sein de l'organisme. Mais si l'on fournissait plus tard ces preuves, nous n'en aurions pas fait un pas de plus dans l'interprétation de l'action anesthésique; celle-ci repose exclusivement sur les modifications de processus

moléculaires dans les éléments constitutifs du cerveau sous l'influence de la molécule chloroformique.

Il est plus que probable que *le chloroforme passe inaltéré à travers l'organisme* et que *la plus grande partie s'élimine par les poumons.* Les *reins* (FUBINI, TOTH, SCALFATI, THIEME et FISCHER) et la *muqueuse du tractus intestinal* prennent part à l'élimination. *L'élimination s'opère très lentement*, dure non seulement des heures mais même des jours, de sorte que 36 heures après une injection hypodermique on peut encore retrouver du chloroforme dans l'urine (THIEME). Dans l'organisme le *chloroforme*, qui avec le sang traverse tous les organes, ne s'y trouve pas à l'état de simple dissolution, mais *fixé sur les éléments constitutifs.* On en trouve *la plus forte proportion* dans *le cerveau et le système nerveux central*, même en plus forte proportion que dans le sang; puis on le trouve encore dans le foie, etc. La teneur la plus élevée du sang en chloroforme fut évaluée par POHL chez le chien à 0,058 °/₀, et la teneur la plus faible, cinq minutes après le début de l'inhalation, à 0,0069 °/₀. La teneur moyenne fut trouvée de 0,035 °/₀, c. à d. 350 mgr. par litre. La dernière question à poser concernant le sort subi par le chloroforme dans l'organisme consiste à savoir s'il donne lieu à des *combinaisons synthétiques.* Après inhalation de chloroforme, après injection sous-cutanée ou administration interne, on trouve fréquemment *dans l'urine une faible quantité de substances réductrices et lévogyres.* On a prétendu plus d'une fois qu'il s'agirait dans l'espèce d'acides glycuroniques, analogues à l'acide urochloralique, et probablement de l'acide triméthylglycuronique (KAST). Vu la faible quantité de substance dont on dispose on n'a pas pu jusqu'ici conclure s'il s'agissait vraîment d'acide glycuronique ou plutôt *d'acide formique* (TOTH) dans ce processus de réduction. D'autre part on ne peut pas méconnaître que dans certains cas on avait affaire à du glucose (DOYER). Dans l'étude expérimentale et chimique de l'action générale ou résorptive, qui se manifeste après inhalation et qui produit les effets anesthésiques les plus intenses et aussi les plus utiles, on a au début fort peu tenu compte des *rapports quantitatifs.* Et, en effet, on regardait l'emploi du chloroforme comme un moyen contentif. Il s'agissait d'insensibiliser et d'immobiliser l'homme ou l'animal. L'individu totalement inconscient ne gênerait plus en aucune façon l'intervention opératoire, par un mouvement ni volontaire ni réflexe. On provoquerait une sorte de léthargie. Voilà le but. La quantité de moyen contentif à employer était chose accessoire. Une fois l'effet de mort apparente obtenu, il s'agissait de l'entretenir, mais il fallait en même temps veiller soigneusement que la mort apparente ne se transformât pas en mort définitive. Voilà quelles étaient

jadis les lignes de conduite *dans la pratique de l'inhalation de chloroforme et d'éther dans le but d'obtenir une anesthésie complète.* Pour y parvenir on versait donc de temps en temps à main libre un léger filet du moyen contentif volatil sur l'éponge, qu'on maintenait devant le nez (chez l'animal) ou sur l'éponge ou compresse renfermée dans un cornet de papier ouvert, qu'on tenait devant le nez et la bouche (chez l'homme) et qu'on n'éloignait que pour fournir à l'éponge une nouvelle provision d'anesthésique.

Il n'y a vraîment pas moyen de s'imaginer un dosage plus grossier. On connaissait simplement la quantité de chloroforme employée, mais, comme l'anesthésique inhalatoire s'évapore aussi dans l'air, on ne savait rien de la dose qui avait passé dans le sang. On *utilisait* sans aucune arrière-pensée, *non seulement jamais moins mais toujours beaucoup plus qu'il n'en fallait pour atteindre le but.* Même Claude Bernard en parlant de l'inhalation de chloroforme et d'éther dans son ouvrage classique „Leçons sur les anesthésiques" ne signale *nulle part les rapports quantitatifs.* Paul Bert le premier en 1883 et 1884 a mis en lumière les grands avantages qu'offrent *les mélanges exactement titrés d'air atmosphérique et de vapeurs de chloroforme* pour produire l'anesthésie par inhalation. Il recommanda instamment de faire inhaler autant d'air atmosphérique et aussi peu de chloroforme que possible et il nous apprit à distinguer trois espèces de mélanges d'air et de chloroforme, variables par leur concentration et leur action : 1°. mélanges qui ne produisent pas d'effets anesthésiques: *dose ou zone inefficace;* 2°. mélanges produisant l'anesthésie mais sans danger pour la vie: *dose, zone maniable* 3°. mélanges capables de provoquer des dangers pour la vie et produire des symptômes graves d'empoisonnement: *dose, zone toxique.*

Déjà Snow (1858), Clover et Nagel ont fait ressortir la nécessité *de faire toujours inhaler beaucoup d'air et peu de chloroforme*, mais leurs idées n'eurent pas d'écho dans la pratique. La publication scientifique de Bert, appuyée solidement sur la loi de la tension partielle des gaz, donna il est vrai lieu à l'invention d'une série d'appareils (gazomètres, etc.) servant à maintenir la dose maniable, mais ces appareils à leur tour n'eurent pas de vogue et ne furent guère utilisés. Malgré qu'en Angleterre on ait dans ces dernières années introduit dans le commerce d'excellents appareils portatifs et malgré que Dreser ait à son tour imaginé un appareil peu coûteux et très exact, *on ne peut néanmoins à l'heure actuelle parler qu'à peine de l'administration d'air chargé d'un volume de chloroforme convenablement dosé.* On a tout au plus dans ces derniers temps compris de mieux en mieux le *danger de l'abus du chloroforme* dans *l'anesthésie inhalatoire* et l'on tâche d'atteindre le but par le minimum de chloroforme. A ce point de vue le procédé le plus

pratique paraît être celui que recommandait déjà en 1882 LABBÉ et qui consiste à verser le chloroforme, renfermé dans une bouteille graduée, prudemment et lentement goutte par goutte sur un morceau de flanelle tendu sur un masque d'ESMARCH, qu'on tient devant la bouche et le nez, jusqu'à obtention de l'effet anesthésique (KAPPELER, NICAISE, BRANDT, ZUCKERKANDL, BAUDOUIN, BREMER).

Vous constatez, Mrs, que j'expose la méthode de dispensation et de dosage avant l'action physiologique. Mais comment faire autrement, puisque la *marche de l'anesthésie offre tant de différences d'après qu'on recourt à la méthode ancienne grossière*, visant seulement à anesthésier l'individu aussi vite que possible, ou bien au procédé nouveau dans lequel on tâche *de doser l'anesthésique et de n'en employer pas plus que de besoin.* Je vous ferai ressortir cette différence par une expérience. J'introduis cette grenouille parfaitement vigoureuse, d'après l'ancienne méthode, sous un entonnoir fermé par en haut; à une certaine distance de l'animal je place sous cet entonnoir une éponge que j'ai humectée d'un peu de chloroforme. Je n'ai pas évalué la dose. Mais il y va certainement d'une paire de grammes. Vous voyez que l'animal après un certain intervalle se fâche, il saute contre le verre, se défend, n'est pas un instant tranquille, exécute durant tout un temps toute espèce de mouvements pour parvenir à se dégager de cette atmosphère étouffante, puis il devient de plus en plus maladroit dans ses mouvements. Vous pouvez dire hardiment que cet animal subit une forte irritation et qu'il manifeste les symptômes de l'ivresse (excitation). Bientôt les mouvements se ralentissent, l'animal devient calme; il relève d'abord encore la tête, mais après quelque temps la tête s'abaisse légèrement; l'animal se tient immobile couché sur le ventre et malgré que nous agitions la table, malgré le bruit, on ne constate pas la moindre réaction. Je laisse l'animal encore durant quelques instants sous la cloche. Quand on soulève la cloche, on trouve l'animal tout à fait paralytique et anesthésique. Vous voyez comment il reste, le ventre affaissé, étendu sur le dos; je puis le laisser tomber de ma main levée en l'air sur la table sans qu'il bouge; la membrane nictitante couvre le globe oculaire, les réflexes conjonctivaux ont disparu et la respiration est arrêtée. L'animal est paralytique et anesthésique, il est même plus que léthargique, car si je mets le coeur, que je ne vois plus battre à travers la peau, à nu, je constate qu'il bat encore à peine et qu'il est presqu' arrêté en diastole.

Voici maintenant l'épreuve opposée: Deux flacons de Mariotte poussent l'air par un flacon de Woulff, rempli d'une quantité connue de chloroforme et amènent l'air chargé de chloroforme sous une cloche de verre, fermée par un bouchon à double tuyau. Sous

la cloche de 1820 c.c. j'introduis une grenouille neuve (70 gr.); si je laisse maintenant passer par la cloche, où se trouve la grenouille, l'air chargé de chloroforme; l'animal après 50 secondes (l'air ne circule pas vite) montre quelques mouvements isolés, il se rue de temps en temps contre le verre, mais il ne s'agit ici nullement de ces violents mouvements de défense. La plupart du temps il reste transquillement assis. Après 6 minutes la tête commence à se pencher en bas. Les secousses sur la table ne provoquent pas de réaction Je laisse l'animal durant 4 minutes encore sous la cloche, tout en continuant à faire passer l'air chargé de chloroforme. Je supprime ensuite le passage. Au bout de ces 10 minutes 462 c.c. d'air ont passé par la cloche et ils ont entraîné 495 mgr. de chloroforme. Donc cet animal de 70 gr. a été anesthésié par un courant d'air entraînant 495 mgr. de chloroforme en 10 minutes (± 50 mgr. par minute). *Cette anesthésie ne fut presque pas accompagnée d'excitation et le coeur de l'animal est resté* à tel point *indemne* qu'on le voit battre calmement à travers la peau à raison de 20 à 22 fois par minute. Si vous mettez maintenant l'animal à l'air libre et si vous continuez à l'observer, vous le verrez rester d'abord encore anesthésique et paralytique, puis se remettre lentement et progressivement. Après une heure l'anesthésie aura totalement disparu et l'animal ne se distinguera plus en aucune façon de l'animal normal.

Les doses mentionnées sont encore relativement élévées. On peut p. e. anesthésier complètement des grenouilles ayant un poids total de ± 180 gr., sous une cloche de 1450 c.c. endéans les 30 minutes (temp. 22° C.), quand on suspend librement au bouchon obturateur dans la cloche un morceau d'ouate trempé de 1 à 3 gouttes de chloroforme. L'air a dans ce cas une teneur de 0.0066—0.02 volume $^0/_0$ par litre et la quantité nécessaire à l'anesthésie absolue comporte 70 à 200 mgr. par kilo d'animal. Les animaux se remettent après une demi-heure et même encore plus tôt.

La différence colossale *entre l'administration très lente et l'administration rapide*, entre le titrage aussi exact que possible et le titrage approximatif, entre les doses faibles et les doses fortes est si évidente que j'ai presque honte de vous avoir fait la preuve expérimentale du mode d'agir de la „dose maniable" (qui ne provoque pas de forte excitation, n'irrite que peu ou pas localement et laisse le coeur indemne) et par contre le mode d'agir de la „dose toxique" (qui provoque une forte irritation locale, une grande excitation générale et a une action manifestement nocive sur le coeur). Mais cela s'imposait avant de passer à la *description des symptômes de l'inhalation chloroformique chez l'homme.* Je vous exposerai dans ce dernier domaine la manière de voir de NUSSBAUM, le grand

chirurgien, qui mourut en 1890 et qui dès 1885 fut empêché par la maladie de prendre une part active à la pratique et à l'enseignement de la chirurgie, la manière de voir conséquemment d'un partisan de l'ancien régime.

Nussbaum distingua parmi les symptômes de l'anesthésie chloroformique trois périodes: 1°. la période *des mouvements volontaires et de l'excitation*, dans laquelle l'individu a une ivresse difficile, montre toute espèce de troubles dans les perceptions sensorielles et se défend, par suite de l'absence de contrôle des centres psychiques supérieurs, au point que, comme Nussbaum en cite des exemples, il arrache les habits du chirurgien, le frappe, le conspue, etc. Dans la 2de période la volonté se perd; la marche et la station sont devenues impossibles, mais les hallucinations persistent, même s'exagèrent encore et se combinent à divers délires et à des contractions musculaires involontaires. Nussbaum l'appelle le stade de *l'ivresse profonde.* Dans la 3me période vient le repos. Les muscles sont flasques, la conscience et la sensibilité douloureuse ont disparu, l'irritabilité réflexe est suspendue. L'irritation de la cornée et de la conjonctive n'est plus capable de provoquer le réflexe palpébral. C'est là le stade de la tolérance, de la paralysie et de l'anesthésie, stade qui se prête aux interventions chirurgicales. Tandis que la sensibilité douloureuse a disparu — elle diminue déjà sensiblement dans la 1re période et se réduit à peu près à 0 dans la seconde période — ce n'est pas toujours le cas pour la sensibilité au tact. Dans ce dernier cas il existe de *l'analgésie mais pas d'anesthésie complète.* Les patients signalent alors au réveil qu'ils ont ressenti le froid, le tranchant du couteau, mais sans la moindre douleur. Dans cette occurrence l'anesthésique n'avait pas été donné assez longtemps. Les réflexes persistaient encore. Or comme *l'absence de tous les réflexes est le point capital pour le chirurgien*, il est plus rationnel, tant au point de vue pratique que théorique, emprunté à l'expérience physiologique, de distinguer avec Ch. Richet, au lieu des 3 stades de Nussbaum, les 3 stades suivants: 1°. *celui de l'ivresse*, 2°. *celui de l'analgésie avec conservation des réflexes* et 3°. *celui de l'anesthésie avec perte totale des réflexes.* Le dernier stade seul passe comme celui de la tolérance.

Le *premier stade*, celui de l'ivresse, rappelle tout à fait *l'ivresse par l'alcool.* Mais en outre l'irritation locale des muqueuses (chez l'homme), de la peau (chez la grenouille), joue un très grand rôle. *L'administration progressive et systématique de chloroforme dilué d'une quantité suffisante d'air rend le premier stade beaucoup moins tumultueux.* Les mouvements réflexes et défensifs dépendant de l'irritation des nerfs douloureux et des nerfs sensoriels ne se manifestent pas.

Mais le stade d'ivresse ne disparaît néanmoins pas entièrement. L'affirmation qui prétend que la suppression fonctionnelle des centres de contrôle ne surviendrait pas quand l'animal (lapin, chien) respire l'air chargé de chloroforme par une canule trachéale est erronée (RICHET); et les convulsions qui surviennent quelquefois chez l'homme à la face et au cou, malgré une narcose chloroformique apparemment profonde (v. JAKSCH), qu'on observe également durant cette narcose chez le chien, la grenouille, doivent à plus juste titre être attribuées à l'irritation des centres moteurs qu'à la suppression de centres d'inhibition. Au premier stade appartient le changement dans les mouvements du globe oculaire, où souffre sensiblement l'association aussi bien que la fusion de ces mouvements, après un stade préalable d'irritation selon HÖGYES, dès le début selon GUILLERY. Au même stade appartient la dilatation maximale de la pupille, que, à mon avis, l'on doit attribuer non seulement à l'action générale mais aussi à l'action locale du chloroforme (dans le procédé habituel d'anesthésie de l'air chargé de vapeurs de chloroforme entre en contact avec la surface de l'oeil).

Le *second stade est celui du repos.* La dilatation pupillaire a cessé et a fait place à un myosis modéré. Beaucoup de réflexes sont suspendus, mais certains persistent encore. Ce n'est *que dans le 3me stade que tous les réflexes disparaissent:* le *réflexe pupillaire à la lumière* (la pupille est rétrécie), *le réflexe rotulien du quadriceps*, *le réflexe palpebral par attouchement de la cornée*, etc. L'individu se trouve plongé dans un sommeil profond „perinde ac cadaver", absolument comme dans la narcose alcoolique. Il gît tout à fait inconscient comme un être inerte, dont l'encéphale est mis dans un état de mort apparente.

L'ancien proverbe: *le sommeil est frère de la mort* se vérifie dans l'espèce. Ce fait est prouvé à satiété par les statistiques relatives au nombre de *cas de mort par narcose chloroformique.* Nous ne nous arrêterons pas trop longtemps à ces statistiques, malgré qu'elles prouvent nettement que des trois anesthésiques habituels aucun ne fournit de plus fortes chances de mort que le chloroforme. Si avec WOOD l'on examine la grande statistique de GOULD et BUCHANAN, on trouve:

sur 638.641	narcoses chloroformiques	107 cas de mort	1 : 3757,
sur 300.157	narcoses par l'éther	18 „ „ „	1 : 16675,
sur 10.500.000	inhalations de N_2O	2 „ „ „	1 : 5250000.

Le chiffre de 1 mort sur ± 4000 anesthésies chloroformiques correspond à celui fourni, il y a plusieurs années déjà, par RICHARDSON, et aussi par GURLT à la Deutsche Sammelforschung du Congrès chirurgical (1 : 3776). Mais au reste les statistiques ne nous apprennent guère plus que la chance qu'on court d'avoir de l'une ou de

l'autre manière un malheur par accident. Quand on lit l'affirmation de Sédillot: „le chloroforme pur et bon ne tue jamais"; quand on songe que Ch. Richet rapporte que son père, chirurgien et gynécologue, ne rencontra que 2 morts sur 9000 narcoses chloroformiques, que Grube a récemment encore publié une statistique de 40000 narcoses chloroformiques faites sous sa direction, parmi lesquelles trois seulement eurent une issue mortelle, que le prof. Kouwer, au contraire, le seul qui à mon su, a publié dans notre pays des statistiques à ce sujet, constata 5 cas de mort sur 1200 narcoses chloroformiques, il y a lieu de conclure d'ores et déjà de tous ces faits que sous le terme *d'issue mortelle d'une narcose chloroformique* on range diverses éventualités. Aussi est ce là le cas. I. *Mort par empoisonnement chloroformique sur la table d'opération.* II. *Mort par coopération du soi-disant shock et de la narcose chloroformique sur la table d'opération.* III. *Mort sous narcose chloroformique par suite de l'opération.* IV. *Mort par intoxication chloroformique quelque temps après le réveil complet du patient — voilà tout ce qu'on range parmi les issues mortelles de la narcose chloroformique.* Si l'on se demande maintenant quel est, par ex. dans la statistique du prof. Kouwer, le nombre de cas de mort par chloroforme sur la table d'opération, ce nombre équivaut à 0. Il est de deux dans la statistique du prof. Grube. En effet dans 2 cas parmi les 40000 (sur un exercice de 37 ans) la mort survint après les premières inhalations de chloroforme. Les autres cas d'issue mortelle dans la statistique du prof. Kouwer se rapportèrent à III (mort par asphyxie mécanique) et à IV (mort 2, 3 jours après la narcose). A cette dernière rubrique appartient aussi le seul cas qui reste encore de la statistique du prof. Grube.

I. *Mort par empoisonnement chloroformique sur la table d'opération.* Au point de vue pharmacothérapeutique c'est le *mécanisme de la mort chloroformique survenant durant la narcose* qui offre de l'intérêt. Bichat, vous vous en souvenez, reconnaissait encore trois organes capables de causer la mort, mais plus tard on a méconnu ce droit au cerveau, parce qu'une lésion du cerveau produit toujours la mort indirectement par arrêt de la respiration ou de la circulation, par *asphyxie* ou par *syncope*. Le chloroforme est un poison encéphalique. *Tue-t-il par asphyxie ou par syncope?* Voilà la question importante, qui a dans ces derniers temps suscité nombre d'expériences et de publications. J'enseignai jadis avec conviction que le grand danger de la narcose chloroformique résidait dans l'influence du poison sur le coeur. Si l'on anesthésie un animal par une dose entière de chloroforme, le coeur s'arrête. Il ne s'arrête pas si facilement sous l'influence d'une dose entière d'éther, mais il s'arrête cependant également sous cette dernière influence. Ce

fait est dû, non seulement aux centres situés dans la moelle allongée, mais aussi aux appareils intracardiaques et même au muscle cardiaque. Il résulte d'une série d'expériences instituées par DIABALLA qu'on peut considérer comme dose mortelle minima pour le coeur isolé de grenouille battant librement la solution de chloroforme 0.126% (cette dose serait sans doute encore moindre si le liquide vecteur employé avait été du sang et non le mucilage d'ALBANESE). Au contraire l'action mortelle de l'éther ne se fait valoir qu'à 2,84% et celle de l'alcool à 9.4%. KRONECKER et SCHMEY admettent qu'il existe pour le coeur d'homme et de chien un centre coordinateur dans la paroi ventriculaire et que ce centre peut être mis hors de fonction par de hautes doses de chloroforme. „Faites donc surtout attention au pouls, car le danger menace du côté du coeur", voilà le conseil qu'on donnait à ceux qui étaient chargés d'une narcose chloroformique. Mais voilà que d'Hyderabad on nous avertit que la commission, instituée par le Nizam (prince indien) pour étudier les causes de la mort par le chloroforme, se basant sur ses expériences conduites sur une large échelle, croyait devoir placer l'origine de la mort par narcose chloroformique *non dans le coeur, mais dans les poumons*. Cet avis fit une sensation énorme et provoqua un grand doute, à tel point que les éditeurs du „Lancet" décidèrent d'envoyer à leurs frais à Hyderabad un homme de la valeur de LAUDER BRUNTON pour assister personnellement aux expériences de la commission indienne et d'en contrôler la justesse. On pourrait dire de BRUNTON qu'il partit comme Saul et revint comme Paul, car il manifeste depuis son voyage hautement la conviction que la respiration s'arrête avant le coeur, que l'appareil respiratoire doit être considéré comme l'origine de la mort par le chloroforme. Les résultats de la commission de Hyderabad ont été contrôlés par les meilleurs physiologistes et pathologistes modernes du nouveau et de l'ancien monde: RICHET, KRONECKER, GASKELL, WOOD, HILL. Tous sont unanimes à dire que *la respiration s'arrête sous l'influence du chloroforme avant la circulation*. D'ailleurs ce résultat n'est nullement contradictoire avec les observations que nous avons faites sur les animaux. Chez la grenouille, qu'on *soumet à l'action* d'un courant d'air renfermant une quantité dosée de chloroforme *jusqu'à ce qu'elle s'anesthésie*, le coeur ne montre pas la moindre perturbation, tandis que la respiration pulmonaire s'arrête absolument. Mais la grenouille respire également par la peau, fait on remarquer avec raison. Toutefois la marche de l'expérience n'est pas autre. Récemment encore on maintint dans notre laboratoire sous anesthésie, pour subir une courte mais douloureuse opération, un chien par le chloroforme d'après le vieux procédé classique, c.-à-d. en maintenant une éponge

trempée de chloroforme devant le nez. La respiration s'arrêta brusquement. L'auscultation démontra que le coeur battait encore. On put ranimer l'animal en faisant la respiration artificielle et en exerçant une pression régulière sur le thorax. On continua alors l'opération et on administra de retour du chloroforme. L'apnée se répéta encore deux fois dans la suite et elle fut conjurée chaque fois de la même façon. En règle générale, en effet, l'arrêt respiratoire précède l'arrêt cardiaque, à moins que déjà dès le début de l'inhalation l'irritation des muqueuses ne fasse par voie réflexe valoir son influence sur les centres du coeur et de la respiration ou que par suspension de la respiration, augmentation de pression intrathoracique et sursaturation de l'air pulmonaire par le chloroforme, le coeur et la respiration s'arrêtent simultanément ou peu de temps l'un après l'autre (Hill). *Mais le vrai danger se présente du côté du coeur.* Si ce dernier s'arrête, on peut quelquefois encore obtenir le retour de la vie par la compression du thorax (Boehm, Maass), (on peut même chez la grenouille, comme l'a démontré Heubel, faire revivre en y amenant un courant de sang le coeur mis en rigidité musculaire par le chloroforme); mais les chances de survie en cas d'arrêt cardiaque sont beaucoup plus faibles qu'en cas d'arrêt respiratoire. En effet nous pouvons recourir aussitôt à la compression du thorax et à la respiration artificielle pour imiter les mouvements respiratoires, et surtout pour chasser le poison de l'air pulmonaire, grâce à des mouvements énergiques d'expiration. Il n'est donc pas juste que dans la chloroformisation (la même loi s'applique à l'anesthésie par l'éther, mais il faut une beaucoup plus forte dose d'éther pour amener l'arrêt de la respiration et du coeur) on ne fasse attention qu'au pouls. La respiration doit aussi marcher librement et pouvoir s'opérer durant toute la période d'anesthésie par les voies naturelles. Mais ce n'est pas encore le point qui domine tout, comme le veut Lawrie. Le pouls en outre mérite l'attention la plus scrupuleuse, même au fond beaucoup plus d'attention que la respiration, car *les dangers qui menacent la vie par arrêt du coeur sont infiniment plus difficiles à conjurer.* En cas de mort par le chloroforme durant l'opération, le coeur et les poumons peuvent valoir tous les deux comme sièges de la mort, mais si *les poumons* constituent l'origine de loin la plus commune dans la plupart des cas et s'atteignent dès les débuts, ils constituent aussi *l'organe* dont on *chasse la mort beaucoup plus aisément que du coeur, qui en règle générale n'est pas si tôt atteint.* Mais si l'on prend soin de faire respirer lentement, systématiquement, de l'air qui ne contient qu'un volume $^0/_0$ de chloroforme exactement dosé (coëfficient de Rosenfeld établi chez le lapin), le danger de mort n'est bien pas éliminé (je suis en effet de l'avis de Lawrie: „there

is no such thing as a safe method of chloroform-administration"), mais il est réduit à un minimum.

Pour éviter la mort par empoisonnement chloroformique sur la table d'opération, on doit aussi prêter une attention particulière à la *pureté* de l'agent chimique. SÉDILLOT mentionnait déjà „le chloroforme pur qui ne tue jamais". Et l'on a dans le cours des temps accusé plus d'une fois des impuretés mélangées dans le chloroforme employé alors que selon toute apparence il s'était agi d'erreurs dans le mode d'administration. RAOUL PICTET à tâché de dépouiller le chloroforme de ces impuretés (on a trouvé même de l'arsenic dans le chloroforme: SCHÖLVIEN) par congélation, et R. DUBOIS-REYMOND a constaté que le résidu obtenu lors de la rectification a une action beaucoup plus funeste sur la respiration que le chloroforme lui-même, tandis que HOSEASON a pu isoler d'une sorte de chloroforme, dont l'administration avait été suivie de mort, une substance, qui versée sur le coeur de grenouille produisit brusquement l'arrêt de ce dernier. Mais la diminution du danger de mort ne diminue pas parallèlement à la plus grande pureté du chloroforme et l'on avait espéré en vain dans *le produit fourni par* PICTET *une sorte de chloroforme peu ou pas nuisible.* La même conclusion s'applique aux sortes de chloroforme faites avec du chloral ou du tétrachlorure de carbone et le chloroforme, tel qu'on le prépare au moyen de l'acétone, offre, avec les exigences actuelles de notre Pharmacopée, tant de garanties de pureté chimique, surtout si l'on le conserve en faibles quantités à la fois, qu'on le soustrait à l'influence de la lumière et qu'on y ajoute un peu d'alcool (POUCHET), *que les impuretés du chloroforme ne peuvent plus entrer en ligne de compte comme causes de la mort chloroformique sur la table d'opération.* Toutefois je fais une exception pour l'usage de chloroforme, en cas d'opération, dans des chambres fortement éclairées et chauffées (PATERSON, STOBWASSER, EISENLOHR et FERMI). *Cet éclairage et cette chaleur paraissent produire une décomposition du chloroforme employé*, d'où la mise en liberté de HCl, Cl, et d'autres produits, et même, d'après quelques-uns, de phosgène (monoxychlorure de carbone, $COCl_2$). Mais la formation de phosgène dans ces conditions est néanmoins très problématique. Il y a donc lieu de se demander si l'asphyxie chloroformique (car dans tous les cas il s'agit d'asphyxie) ne repose pas plutôt sur l'action simultanée de l'air vicié et des vapeurs de chloroforme qu'à celle des produits de décomposition du chloroforme.

II. *La mort par chloroforme sur la table d'opération* peut encore résulter d'une *intoxication chloroformique associée aux modifications fonctionnelles du système nerveux central déterminées par l'opération.* A ce groupe de symptômes mortels survenant durant l'opération

appartiennent ceux qui surviennent après l'administration *d'une dose insuffisante d'anesthésique.*

Brunton a montré, il y a plusieurs années déjà, qu'on observe fréquemment la mort par le chloroforme lors d'opérations relativement légères, comme par ex. l'extraction de chicots dentaires ou de dents, où l'on n'emploie que de faibles quantités de chloroforme. Dans la discussion, aujourd'hui presqu' épuisée, concernant les avantages qu'offre le chloroforme sur l'éther ou vice versa, Lefort a rapporté un cas où l'anesthésie chloroformique ne fut instituée que dans le but de dilater l'anus sans douleur et où, quelques instants après l'intervention, le patient s'affaissa brusquement et mourut. Dans ce cas encore on avait donné peu, trop peu de chloroforme; l'opération avait débuté au moment où l'anesthésie complète ne fut pas encore obtenue. Le désir de terminer cette petite intervention aussitôt que possible avait amené le soi-disant „shock". „Mieux vaudrait ne pas anesthésier du tout que d'opérer en pleine période d'excitation," voilà une règle sacrée formulée par François-Franck, qui veut *qu'on doit attendre d'intervenir jusqu'à ce que l'anesthésie soit complète.*

Permettez moi de vous dire ici entre parenthèses que j'ai lu récemment avec stupéfaction le conseil de Sudeck. Il recommande tout juste de faire les petites interventions dans le stade d'ivresse. Il emploie, il est vrai, l'éther, qui est beaucoup plus enivrant que le chloroforme, et l'éther est en volume $^0/_0$ beaucoup moins toxique que le chloroforme, mais je n'en regarde pas moins le principe de sa méthode comme extrêmement dangereux, malgré qu'il ait déjà par son procédé fait 200 petites opérations et malgré qu'il ait été servi jusqu'ici plus par la chance que par la sagesse. Il risque incontestablement de provoquer l'une ou l'autre fois des réflexes inattendus et de mettre sérieusement en danger la vie de ses patients.

Mais la règle de Franck ne s'applique pas seulement à la „période d'excitation". Supposons avec Brunton, par ex. que l'intervention douloureuse commence quand l'anesthésie débute mais est encore incomplète, donc dans le second stade de Richet. Dans cette période certains réflexes ont disparu et d'autres sont conservés. Aux réflexes conservés appartiennent, entre autres, ceux qui conduisent une excitation énergique des nerfs sensibles de la périphérie vers le centre du mouvement cardiaque situé dans la moelle allongée. Le coeur peut donc être arrêté en diastole, en d'autres mots il peut se produire un soi-disant shock. D'autre part aux réflexes disparus peut appartenir celui par lequel cette même irritation est capable d'augmenter la pression sanguine par la voie de centre vaso-moteur. Inutile de scruter ici si de ce chef c'est le

centre vaso-moteur lui-même ou bien les fibres des parois vasculaires qui sont paralysés. L'élévation de la tension sanguine qui autrement s'opère immédiatement ne se produit cette fois plus. Or cette élévation joue le rôle d'un mécanisme compensateur. Si la diastole du coeur arrêté concorde avec la dilatation des artérioles périphériques, avec l'abaissement de la tension sanguine, le sang s'échappe du coeur et l'arrêt devient permanent. Mais si l'arrêt du coeur en diastole concorde avec la contraction des artérioles, avec l'élévation de la tension sanguine, le sang passe des petites artérioles dans les cavités cardiaques, dilate le ventricule, irrite la paroi ventriculaire et provoque une systole, qui peut être suivie d'autres et qui annihile l'effet fâcheux de l'irritation initiale provoquée par l'incision, l'extraction, etc. En effet le soi-disant shock chirurgical repose, comme Crile nous l'a appris, presque exclusivement sur la paralysie vaso-motrice.

C'est donc à raison que Brunton a expliqué par cette voie comment, après administration de trop faibles doses de chloroforme et à un degré moindre de tous les anesthésiques inhalatoires, la mort par shock peut se produire à la première incision. Mais quand on recourt aux doses nécessaires pour produire l'anesthésie totale et la perte complète des processus réflexes, il n'existe pas le moindre danger de ce côté parce qu'alors le *réflexe des nerfs sensibles sur le coeur a disparu comme tous les autres.* On respectera donc comme loi inéluctable le fait qu'on ne peut jamais commencer l'opération avant d'avoir obtenu l'anesthésie complète et absolue. On se fiera toujours dans l'espèce à la perte du réflexe palpébral quand on touche la cornée. Cet état de perte du réflexe cornéen doit persister durant toute la durée de l'opération.

III. *Mort sous narcose chloroformique par et durant l'opération, par suite de l'absence de tous les phénomènes réflexes.* Chez une des patientes du prof. Kouwer, par ex., opérée sous narcose chloroformique, une femme atteinte d'ileus, une masse de matière fécale vomie s'engagea dans la trachée par le fait qu'on avait oublié de laver l'estomac avant l'opération. La mort par asphyxie fut instantanée probablement en partie à cause de la suppression du réflexe de la toux. Si l'on avait fait l'opération sous anesthésie locale et non chloroformique, la masse fécale n'aurait probablement pas pénétré dans la trachée et la mort par asphyxie aurait été évitée. Il en résulte qu'on ne peut jamais user de trop de prudence quand il s'agit de choisir entre l'anesthésie locale et générale et que dans ce choix — nous avons déjà cité plus haut les paroles de Ceci, — la commodité du chirurgien ne peut pas prévaloir.

QUATRE-VINGT SEPTIÈME CONFÉRENCE.

Anesthésiques inhalatoires.

F. c. β. I. *Chloroforme* (suite). IV. Mort tardive par le chloroforme. Symptômes cliniques et altérations anatomo-pathologiques. Causes. Influence du chloroforme sur les échanges organiques et sur la température, sur la motilité et la sensibilité, sur les organes d'élimination et de dépôt (reins, foie).

Méthodes générales pour prévenir et pour combattre l'issue mortelle de l'intoxication directe causée par le chloroforme: injection sous-cutanée de spartéine, injection préalable de morphine, respiration artificielle, pressions rythmiques répétées du coeur, massage du coeur mis à nu.

Emploi thérapeutique du chloroforme. Usage externe comme anesthésique. Expérience de Claude Bernard: son emploi comme anesthésique inhalatoire pendant l'accouchement. Usage interne comme hypnotique, narcotique, anesthésique, dans l'ostéomalacie, comme antiseptique, comme anthelmintique. Doses. Chlorodyne. Chlorétone.

F. c. β. II. Ether. Parallèle entre le chloroforme et l'éther au point de vue de leurs propriétés physiologiques. Effets secondaires et consécutifs de l'éther. Action de l'éther sur les reins, le coeur et le foie. Inconvénients de l'éther: propriétés irritantes plus marquées. Pneumonie et bronchite comme effets consécutifs. Appareils destinés à l'administration de l'éther comme anesthésique inhalatoire.

Emploi thérap.: A l'int. comme agent stimulant. Mélange d'éther et d'alcool ou liqueur anodyne de Hoffmann. Ivresse produite par l'éther. Ethérisme. Administration de l'éther comme remède interne. *Usage ext.:* en application sur la peau comme anesthésique local. Lavements d'éther. L'éther comme antiseptique. L'éther en injection sous-cutanée comme analeptique. Effets consécutifs de l'éther administré de cette manière.

Mélange d'éther et de chloroforme. — A. E. C. — M. S. — Éther monobromé ($C_2H_5Br.$), éther monochloré ($_2C\,H_5\,Cl_1$ kélène). Pental C_5H_{10}. Acétate d'éthyle ou éther acétique.

F. c. β. III. Protoxyde d'azote comme anesthésique inhalatoire. Action à la fois asphyxique (?) et anesthésique. Preuves de son action inébriante (?). Inhalation de protoxyde d'azote et d'oxygène sous haute pression (méthode de Paul Bert). Méthode de Hewitt (protoxyde d'azote contenant 7—8°/₀ d'oxygène). Usage interne de l'eau chargée de protoxyde d'azote.

Inhalations d'azote et d'eaux minérales contenant de l'azote.

Nous avons vu dans notre dernière conférence qu'en administrant le chloroforme à faible dose mélangé en proportion convenable avec l'air, qu'en évitant de procéder à la chloroformisation

dans des locaux fortement chauffés et éclairés mais mal ventilés, qu'en attendant que l'anesthésie soit complète pour commencer l'opération, enfin qu'en donnant la préférence à l'anesthésie locale dans les cas où, en égard aux accidents pouvant survenir au cours de l'opération, l'abolition générale des réflexes doit être évitée, les accidents mortels par le chloroforme sur la table d'opération ou pendant l'opération peuvent être réduits à un minimum. Mais alors même que le malade a bien supporté l'anesthésie et l'opération, il n'est pas complètement hors de danger. Son existence peut encore être menacée par les *effets consécutifs* du chloroforme. C'est sur la *mort tardive causée par le chloroforme* que je veux aujourd'hui tout d'abord attirer votre attention.

IV. *Mort tardive par le chloroforme.* Bien que LANGENBECK en 1850 eût relaté un cas de cette espèce et que quelques autres observations eussent été publiées, c'est à BASTIANELLI et à FRAENKEL (1891, 1892) que revient le mérite d'avoir mis ce fait en lumière. Grâce à des observations précises et des recherches anatomo-pathologiques, ils démontrèrent la propriété dangereuse du chloroforme de mettre la vie du malade en danger bien longtemps après l'anesthésie, par suite de *lésions dégénératives que cette substance provoque dans le coeur, le foie et les reins.* Dans notre pays HEINTZ a publié 7 cas de mort tardive par le chloroforme, et sous la direction de feu le prof. SIEGENBEEK VAN HEUKELOM, s'est efforcé de déterminer la cause de la mort tant par des recherches anatomo-pathologiques précises que par des expériences instituées chez le lapin. Suivant lui, comme suivant LUTHER, STRASSMANN, AMBROSIUS et d'autres, le facteur étiologique de cet accident doit être cherché dans une *trop longue durée de la chloroformisation ou dans des chloroformisations répétées à court intervalle,* c.-à-d. dans l'emploi de *doses trop élévées* de chloroforme. En effet une anesthésie prolongée exige l'emploi de fortes doses de chloroforme, tandis que les chloroformisations répétées à court intervalle produisent en quelque sorte une action cumulative. C'est que le chloroforme est, il est vrai, abandonné par les tissus, mais les altérations des tissus qu'il détermine ne disparaissent pas aussi rapidement, ou bien la dose administrée au cours d'une nouvelle anesthésie peut s'ajouter à celle que contient encore l'organisme et porter son action sur les éléments tissulaires à peine remis du choc chimique qu'ils viennent de subir. Les symptômes de l'intoxication tardive par le chloroforme sont variables, mais *l'accélération du pouls*, les *troubles psychiques* ainsi que les *vomissements intenses* ne font presque jamais défaut et la mort se produit presque toujours dans le *collapsus.* La mort tardive par le chloroforme trouve sa cause dans la sensibilité du protoplasme à l'action de cet

agent médicamenteux, qui produit la *dégénérescence des fibres du myocarde avec disparition des noyaux, des lésions dégénératives dans les ganglions cardiaques* (SCHMIDT, POROSCHIN), *la dégénérescence graisseuse et la nécrose des cellules hépatiques, la dégénérescence granuleuse, le gonflement et la nécrose de l'épithélium rénal.* Les altérations, que subit le sang à la suite d'inhalations de chloroforme et qui persistent parfois pendant quelques jours, jouent dans l'espèce un rôle secondaire bien qu'il ne soit nullement négligeable. La diminution du nombre des globules rouges, l'apparition de méthémoglobine dans le sang (BACCANI), la diminution de l'alcalinité du sang, qui après la mort fait place à la réaction acide (PETRUSCHY), doivent probablement entrer aussi en ligne de compte pour expliquer les lésions dégénératives que l'on constate dans les tissus, qui, eux aussi, présentent rapidement une réaction acide après la mort. Ce n'est pas dans la rétention des toxines qu'il faut chercher la cause de la mort, comme le prétend GUTHRIE, qui a surtout observé la mort tardive par le chloroforme chez les enfants, mais bien dans l'agent toxique, dans le chloroforme lui-même. Il est de toute évidence que c'est uniquement par la détermination très précise des doses que l'on peut éviter cette éventualité. La mort tardive par le chloroforme ne s'observe en effet — je tiens à le répéter — que dans les cas où la dose employée pour provoquer l'anesthésie a été trop considérable, ou bien quand les anesthésies chloroformiques se sont succédé trop rapidement.

Après tout ce que je viens de vous dire de l'action toxique du chloroforme, après vous avoir montré que tous les tissus — et principalement les neurones — subissent son influence, vous ne serez pas étonnés d'apprendre que même chez les malades dont la vie n'est pas menacée du fait de l'administration de cet agent toxique, celui-ci donne constamment lieu à des *effets concomitants et consécutifs.* Ceux-ci s'exercent avant tout sur les *échanges organiques.* RUMPF, KAST et MESTER, SALKOWSKI, NENCKI et d'autres ont constaté une *diminution très considérable de l'absorption d'oxygène* tant après l'anesthésie chloroformique qu'après l'usage interne de l'eau chloroformée. Les produits de déchet de l'albumine augmentent (bien plus chez le chien que chez le lapin : ROSSOSKI), *l'urine devient plus acide,* les processus d'oxydation sont manifestement ralentis, à tel point que le *benzol ne se transforme pas en phénol ; la formation de sucre dans le foie diminue* d'une manière notable (SEEGEN), *de même que la production de glycogène* (GARNIER et LAMBERT); d'autre part on voit s'élever la teneur du sang en sucre et en substances réductrices (OTTO), surtout dans la veine hépatique (GARNIER), en même temps que *la quantité de soufre non oxydé augmente dans l'urine.* Le ralentissement des échanges

organiques s'accompagne d'un *abaissement considérable de la température.* Celui-ci est d'autant plus important que la quantité de chloroforme (ou d'une manière générale de l'agent anesthésique) est plus grande et que la température du milieu ambiant est plus basse (Rumpf). En même temps que l'absorption d'oxygène subit une diminution considérable, la régulation de la température, se trouvant directement sous la dépendance du système nerveux central, est profondément troublée. L'anesthésie chloroformique détermine *avant tout une diminution dans la production de chaleur*, mais elle donne également lieu à une *déperdition plus grande* de chaleur. Cet effet sur la température n'est pas seulement en rapport avec la paralysie ou tout au moins la parésie du centre vaso-moteur, mais il résulte surtout de ce que — tout comme pour l'alcool et les autres substances de ce groupe — les réflexes ayant leur point de départ dans les zones sensibles de la peau et agissant sur les échanges organiques, les centres calorifiques et les centres vaso-moteurs, sont devenus totalement impossibles. Ceux qui attribuent le ralentissement des échanges moléculaires dans les tissus exclusivement aux altérations produites dans le sang, notamment à la destruction des globules rouges et à la diminution manifeste de l'alcalinité, prétendent que l'urine contient toujours une forte quantité d'urobiline, dont la présence démontrerait la destruction des globules rouges du sang (Kast). A mon avis, la présence dans l'urine d'une quantité considérable d'urobiline peut certes être parfois l'indice de la destruction des érythrocytes, mais elle ne constitue nullement un signe de certitude. En outre, la teneur plus considérable de l'urine en urobiline à la suite de l'anesthésie chloroformique est loin d'être un phénomène constant et n'est nullement proportionnelle à la quantité de chloroforme inhalé, comme le montrent les recherches de Doyer. L'action du chloroforme sur les échanges organiques reconnaît une cause à la fois centrale et périphérique; elle est aussi bien l'expression de l'influence inhibitrice exercée sur le fonctionnement des centres régulateurs de la température que du ralentissement des processus d'oxydation dont les organes sont le siège.

Les troubles durables du système nerveux central ou périphérique sont peu fréquents après l'anesthésie par le chloroforme. Nous ne connaissons pas, il est vrai, la rapidité avec laquelle s'accomplit la réaction entre les neurones et le chloroforme, mais elle doit certainement exister dans les deux sens, et la combinaison formée doit, comme le démontrent d'ailleurs les recherches histologiques de Tedeschi, se défaire au bout d'un certain temps. C'est pourquoi il me semble que c'est s'aventurer un peu loin que d'attribuer an chloroforme, comme le fait Verhoogen, les *paralysies*

périphériques dans le domaine du plexus brachial, du nerf radial, du nerf cubital, que l'on observe parfois après l'administration de cet agent anesthésique. Pareilles affections, siégeant exclusivement au niveau des membres supérieurs, nous font soupçonner qu'il faut chercher leur cause dans la position qu'occupait le patient sur la table d'opération, ainsi que dans certaines circonstances spéciales (BERNHARD). On a également rattaché à la narcose chloroformique les hémorragies et les foyers de ramollissement qui s'étaient produits dans le cerveau chez les malades soumis au chloroforme; mais ici encore, de même que pour l'hystérie toxique — d'ailleurs assez rare — j'estime que „adhuc sub judice lis est", au tout au moins que les organes lésés dans ces conditions se trouvaient déjà antérieurement à la narcose dans un état de moindre résistance.

Par contre *les organes où le chloroforme se dépose et par où il s'élimine* (*foie et reins*), et avec lesquels cet agent médicamenteux est en contact à dose bien plus forte et pendant un temps beaucoup plus long, présentent des lésions plus fréquentes et beaucoup plus manifestes.

Quand on examine *l'urine après la narcose chloroformique*, on y trouve assez souvent de *l'albumine et des cylindres*, alors qu'avant l'anesthésie ces éléments étaient totalement absents. Les données statistiques relatives à la fréquence de l'albuminurie chloroformique sont très divergentes. HEGAR et KALTENBACH en 1870 ont signalé des résultats positifs dans 30°/₀ des cas, et PATEIN, RINDSKOPFF, RIRONI et ALESSANDRI, dons 35—80°/₀ des cas; par contre NEEB, examinant l'urine dans 100 cas d'anesthésie par l'éther et le chloroforme, n'a jamais trouvé d'albumine, et chez nous VAN KOUWER n'a observé que dans 7,5°/₀ des cas une albuminurie très légère. Dans sa thèse, DOYER, se basant sur une centaine d'anesthésies par le chloroforme (ainsi que par l'éther et par un mélange de chloroforme et d'éther), montre que l'on ne trouve *jamais* d'albumine dans l'urine quand la quantité de chloroforme employée est inférieure à 50 c.c., tandis que l'albuminurie existe dans 35°/₀ des cas quand la dose s'élève à 50—100 c.c., dans 56°/₀ quand elle atteint 100—200 c.c. et dans 69°/₀ quand cette dose est comprise entre 200 et 250 c.c. DOYER s'est attaché à montrer dans le même travail que *l'albuminurie est sous la dépendance d'une néphrite toxique légère*, déterminée par le cloroforme qui s'élimine par les reins. Je suis entièrement de son avis, bien qu'il soit très rarement possible de démontrer avec certitude la présence du chloroforme dans l'urine (WAGENER). Aussi depuis qu'on est devenu avare de chloroforme — et il n'en était pas encore ainsi en 1893, époque à laquelle DOYER a fait ses recherches et où l'emploi du masque d'ESMARCH était exceptionnel (dans la grande majorité des cas on se

servait pour l'anesthésie d'un cornet en papier) — depuis qu'il est reconnu qu'une quantité de 0.48 c.c. de chloroforme par minute (Brandt) et d'environ 20 gr. par heure est à tous égards complètement suffisante chez l'adulte (Bremer, Baudouin), la néphrite consécutive à l'anesthésie chloroformique est devenue une rareté. Cette néphrite est très légère et disparaît rapidement, car, comme l'a fait remarquer Tedeschi avec beaucoup de justesse, les lésions histologiques produites par le chloroforme peuvent disparaître entièrement sans laisser de traces, à condition que la quantité de chloroforme arrivant au contact des tissus ne dépasse pas certaines limites. Quand ces limites sont dépassées, il se produit des lésions dégénératives permanentes, identiques à celles décrites par Luther, Ambrosius et surtout par Heintz dans leurs travaux sur la *mort* tardive par le chloroforme, identiques encore à celles observées par Toth dans les cas d'albuminurie permanente, que l'on peut provoquer chez l'animal par les injections hypodermiques répétées de chloroforme. Dans un seul (Hirsch) des cas *d'empoisonnement provoqué par l'administration interne du chloroforme*, l'urine a été examinée d'une manière précise. Dans ce cas, qui s'est terminé par la guérison, l'albuminurie faisait défaut; mais il ne faudrait nullement en conclure que dans les autres cas décrits par Bridgman, Niemann et d'autres, et dont plus d'un eut une issue fatale, les signes d'une néphrite passagère aient fait défaut

Les lésions hépatiques consécutives à l'anesthésie chloroformique ordinaire sont de minime importance, et l'assertion de Bandler, qui a cru pouvoir attribuer la production d'une atrophie aiguë du foie à l'unique narcose chloroformique à laquelle son patient avait été soumis, manque de fondement. Par contre nous avons vu plus haut qu'après des anesthésies répétées et dans les cas de mort tardive par le chloroforme, les cellules hépatiques présentent la dégénérescence graisseuse et des phénomènes de nécrose, que Heintz a décrits avec précision. Je dois encore citer ici les recherches de Mertens qui à la suite d'injections hypodermiques de chloroforme répétées tous les 3—5 jours, à dose minime, observa chez le lapin, outre la dégénérescence graisseuse et trouble des cellules hépatiques compliquée de destruction du noyau et de chromatolyse, une prolifération considérable du tissu conjonctif autour des canalicules biliaires et des veines, de sorte que le tableau anatomo-pathologique rappelait celui de la cirrhose vulgaire. Dans d'autres organes encore — reins, coeur — Mertens constata des lésions du même genre, mais beaucoup moins accusées.

Tous les inconvénients de l'anesthésie chloroformique peuvent donc, suivant toute probabilité, être évités en se montrant parcimonieux, je dirai même avare, dans l'administration du chloroforme.

Aussi au moment d'aborder avec vous l'examen des diverses *méthodes* et *médications* recommandées, à l'époque où l'on gaspillait le chloroforme, *pour éviter les dangers de l'anesthésie chloroformique*, j'ai l'impression que nous pouvons *parfaitement nous en passer*, quand nous dosons le chloroforme avec sagacité. Pour prévenir les *dangers du côté du coeur*, on a préconisé les injections préalables de *spartéine* et *d'oxyspartéine* (LANGLOIS et MAURANGE), l'administration interne de la *digitale* (SCHILLING) ou de petites doses (5 à 6 gouttes) de *teinture de strophantus* (FEILCHENFELD); pour prévenir l'action défavorable sur la *respiration*, on a vanté la *strychnine* (0.3 mgr. en injection sous-cutanée). Mais il y déjà longtemps que l'on avait senti instinctivement que le danger du chloroforme résidait dans les doses trop élevées, surtout depuis que CLAUDE BERNARD et NUSSBAUM avaient montré que la combinaison *d'une injection de morphine avec l'inhalation d'une quantité relativement restreinte de chloroforme* donnait une anesthésie calme et prolongée, que l'on avait peine à obtenir dans d'autres conditions (I, p. 151). L'association de la morphine et du chloroforme donne, dans les expériences instituées chez les mammifères supérieurs „des résultats admirables" — c'est en ces termes que s'exprimait CLAUDE BERNARD — et LABBÉ et GOUJON ont constaté la vérité de cette affirmation chez l'homme, en injectant aux patients une faible dose de morphine avant de procéder à l'anesthésie chloroformique. Plus tard DASTRE et AUBERT ont employé une combinaison de morphine et d'atropine (5 mgr.), au sujet de laquelle POZZI s'exprime également avec beaucoup d'éloges. Tout le monde sait d'ailleurs qu'en injectant la morphine après l'anesthésie chloroformique, on peut prolonger la narcose, sans qu'il soit nécessaire d'administrer encore une goutte de chloroforme. Dans *l'anesthésie par le chloroforme et la morphine combinés*, la quantité de chloroforme nécessaire est toujours moins grande Si l'on tient compte que le médicament associé au chloroforme, ainsi que nous le verrons dans la suite, ne présente qu'un danger relativement très minime pour la circulation et la pression sanguine, on peut en conclure que *cette association est des plus heureuse*. Elle est préférable à la combinaison du chloroforme avec l'éther (KOCHER, LABORDE: mélange de LABORDE constitué par 9 p. de chloroforme et 1 p. d'éther, préconisé dans le but d'empêcher la transformation du chloroforme, ce que l'on obtient autrement par l'alcool: QUINQUAUD), et à d'autres associations préconisées dans le même but. Toutefois il semble résulter de certaines observations que l'association de la morphine au chloroforme n'est pas exempte de dangers. Je ne voudrais pas contester la possibilité d'un danger. Il se pourrait en effet que, par suite d'un dosage imprudent, l'action dépressive du chloroforme

sur la respiration fût renforcée par celle de la morphine, ces deux agents chimiques agissant sous ce rapport dans le même sens. Mais comme l'emploi combiné de la morphine et du chloroforme a pour résultat de diminuer la quantité de chloroforme nécessaire à l'anesthésie, à tel point que ses résultats favorables ont conduit à l'emploi combiné de la morphine et de l'éther (RIEDEL), le danger de cette association ne peut être que minime.

On ne doit guère attendre de résultats favorables de l'emploi combiné du *chloroforme et de l'oxygène*, préconisé récemment par WILDERMUTH et essayé déjà antérieurement (NEUDÖRFER, KREUTZMANN). Puisqu'un mélange de 99% d'air avec 1% de chloroforme (en volume) est parfaitement suffisant pour produire l'anesthésie, il n'y a pas de raison pour admettre que l'oxygène soit préférable à l'air atmosphérique (ARONSON).

Malgré toutes les précautions, malgré toute la parcimonie avec laquelle on administrera le chloroforme, il est probable que nous ne pourrons éviter *d'une manière absolue* la mort par le chloroforme sur la table d'opération, même si, comme le veut LEHMANN, nous accordons une attention toute spéciale aux cas où les yeux restent ouverts pendant la narcose et se rouvrent quand on les ferme, et dans lesquels des accidents sont particulièrement à craindre, même si, comme le recommande EVANS, nous nous abstenons d'employer le chloroforme chez les patients fortement musclés, et les femmes menstruées ou enceintes, chez qui l'asphyxie par intoxication oxycarbonique se produit plus aisément que chez d'autres.

Que faire quand le danger est imminent? Le moyen par excellence est encore la respiration artificielle eombinée aux pressions rythmiques répétées que l'on exerce sur la région cardiaque. PICK et KNOLL nous ont montré encore récemment ce que la respiration artificielle est en état de produire chez les animaux auxquels on a insufflé du chloroforme dans les poumons, de façon à produire l'arrêt respiratoire, même après apnée complète (ayant persisté 75 secondes), même après section des nerfs vagues. D'autre part BOEHM, il y a de longues années, nous a appris que les pressions rythmiques exercées sur la région cardiaque constituent chez les animaux jeunes un excellent moyen de les rappeler à la vie, et MAAS entre autres a constaté également l'utilité de cette manoeuvre chez l'homme. La combinaison de ces deux manoeuvres (on doit naturellement veiller à ce que la bouche et la trachée soient largement ouvertes, et par conséquent on attirera la langue au dehors), telle qu'elle est pratiquée à la clinique de KÖNIG et à celle de TUFFIER, doit donc être la consigne, et „persévérer", doit être la devise. En outre, on peut pratiquer une saignée (WATERHOUSE et GIBBS), appliquer une douche froide sur la nuque (MICHON), injecter une faible dose de strychnine (3 mgr. WASCH-

BURNE et LIEBREICH), d'extrait surrénal ou d'adrénaline (MANGKOVSKY): je n'y vois pas d'inconvénients. Mais je ne puis partager entièrement l'avis de BURRAL qui conseille de faire tomber sur la langue, comme le recommande HOBDAY, quelques gouttes de liqueur de SCHEELE (acide cyanhydrique), puis de faire respirer au patient des vapeurs de salmiac. J'estime d'autre part que FILIPOW a démontré d'une façon suffisamment précise combien il est peu rationnel, en cas de menace le mort par le chloroforme, d'introduire artificiellement dans les poumons de l'oxygène ou de l'ozone au lieu d'air (PROCHORONIK), et que GOMBERG, dont les recherches furent faites dans le laboratoire de KRONECKER, a mis en évidence le peu d'utilité que présente dans ces conditions le lavage du sang au moyen d'injections d'eau salée. Il faut, sans se rebuter, continuer avec persévérance les manoeuvres indiquées plus haut et, en cas de succès, ne pas les cesser avant qu'une respiration suffisamment ample soit rétablie. Quant à ouvrir chez l'homme la cavité thoracique en sciant, après trachéotomie, le sternum par le milieu ou en sectionnant à la gouge les cartilages costaux de la 2e à la 4e côte, et à masser d'une manière rythmique le coeur ainsi mis à nu en imitant la systole et la diastole — opération pratiquée avec succès par PRUS chez les animaux — c'est là une intervention qui jusqu'à présent me paraît tout au moins téméraire.

L'importance thérapeutique du chloroforme se résume presque tout entière dans son emploi comme „anesthésique inhalatoire central". Peut-on également s'en servir à titre *d'anesthésique local*, *d'analgésique à action périphérique?* L'expérience et la théorie nous permettent de répondre affirmativement. Le chloroforme étant volatil, soustrait de la chaleur à la peau et constitue par conséquent un *analgésique thermique ;* le chloroforme est doué d'autre part de propriétés irritantes locales très marquées et doit donc être rangé parmi les *anesthésiques douloureux;* enfin, le chloroforme traverse la peau et présente autant d'affinité pour la lécithine, etc., des fines ramifications nerveuses et des terminaisons nerveuses périphériques, que pour la graisse, etc., des neurones centraux. Toutefois en raison de son action locale très irritante qui donne facilement naissance à des phénomènes inflammatoires, de son point d'ébullition relativement élevé, de la lenteur de son évaporation, le chloroforme est de beaucoup inférieur, comme anesthésique local, au méthane monochloré, au chlorure de méthyle, etc. (III, p. 438). Malgré cela il est parfaitement rationnel, pour obtenir un effet analgésique, de frictionner les régions cutanées où siège la douleur (dans les névralgies, etc.) avec un mélange de chloroforme et d'huile (3—10 p. de chloroforme pour 15—30 p. d'huile d'olive ou de glycérine).

Pour terminer ce que j'ai à vous dire de l'action physiologique

du chloroforme, je désire répéter devant vous une expérience ingénieuse décrite par CLAUDE BERNARD dans ses „Leçons sur les substances anesthésiques", et qui a pour but de démontrer que le chloroforme n'agit sur le système nerveux central que lorsqu'il est introduit dans la circulation générale.

On met à nu, chez une grenouille, les deux plexus sciatiques de manière à les léser le moins possible; puis on fait passer au-dessous d'eux un lien élastique dont on noue les deux extrémités au devant de l'abdomen, en serrant fortement. La grenouille se trouve ainsi divisée en un segment postérieur et un un segment antérieur, lesquels ne communiquent entre eux que par le système nerveux; toute communication par la voie circulatoire est impossible, et par conséquent les substances se trouvant en circulation dans un des segments ne sauraient arriver dans l'autre. L'animal ayant été ainsi préparé pour l'expérience, on plonge dans l'eau chloroformée soit la moitié antérieure, soit la moitié postérieure, et cela de manière que l'autre moitié de l'animal reste totalement en dehors du récipient contenant l'eau chloroformée. On y parvient en faisant usage d'une membrane dans laquelle est pratiquée une ouverture et que l'on attache solidement aux bords du récipient; on fait l'ouverture de la membrane tout juste assez grande pour que la grenouille puisse y passer par sa partie la plus étroite. Si maintenant on plonge dans l'eau chloroformée la segment postérieur de la grenouille, le chloroforme est résorbé, mais uniquement par les muscles et les nerfs qui composent ce segment postérieur; quant à la partie antérieure: tête, thorax, abdomen, membres antérieurs — bref tout l'animal moins les membres postérieurs — elle reste intacte. Par contre, si le segment antérieur est plongé dans l'eau chloroformée, l'animal tout entier, y compris le segment postérieur, est bientôt atteint de paralysie. Dans les deux cas la région cutanée mise en contact avec le chloroforme est totalement incapable de répondre par des mouvements réflexes à l'irritation des nerfs sensitifs.

Emploi thérapeutique. Je crois inutile d'ajouter encore quelque chose à ce que je vous ai dit au sujet de l'emploi du chloroforme comme anesthésique au cours d'opérations chirurgicales. J'estime également devoir garder le silence quant à l'utilité des inhalations de chloroforme pour combattre les douleurs de l'accouchement et la faiblesse des contractions utérines (KAKUSCHKIN). Je considère que cette question est exclusivement de la compétence de l'accoucheur et je me bornerai à rappeler que le chloroforme est surtout dangereux pour la vie de l'enfant lorsque la pression sanguine a subi un abaissement considérable, et que celui-ci ne s'observe qu'après l'administration de doses très élevées (RUNGE).

Je passerai maintenant très rapidement en revue les autres applications thérapeutiques du chloroforme qui ont été recommandées: les inhalations ou l'usage interne du chloroforme comme *hypnotique*, *narcotique*, *antispasmodique*, dans *l'agrypnie*, les *névralgies*, les *coliques*, *l'éclampsie*, le *tétanos* et même la *toux convulsive* (REHFELD), affections dans lesquelles le chloroforme a été recommandé au début, mais où on lui a substitué avec raison le chloral (et la morphine), à l'exception toutefois de l'éclampsie puerpérale; les *inhalations de chloroforme* dans le but d'obtenir la *flaccidité complète et la disparition de l'excitabilité réflexe* là où *l'examen local pratiqué à l'état de veille* est rendu impossible ou extrêmement difficile par suite de l'existence de contractures ou d'une exagération de l'irritabilité réflexe; les inhalations de chloroforme dans *l'ostéomalacie*, recommandées après qu'on eut constaté que la castration, l'ovariotomie était suivie dans ces conditions d'une amélioration de la maladie (PETRONI, LATZKO), amélioration qu'en fin de compte on semble attribuer plutôt à l'opération qu'à l'influence de l'anesthésique; l'administration interne du chloroforme dans les névroses telles que le *mal de mer;* l'usage interne du chloroforme comme *antiseptique* dans les maladies infectieuses, dans la *fièvre typhoïde* (WERNER, PALMA), le *choléra*, la *tuberculose* (DESPREZ), les *affections stomacales* s'accompagnant de processus de fermentations anormales (BOCK), *l'ulcère de l'estomac*, les *diarrhées;* comme *anthelmintique* contre le ténia, affection dans laquelle on l'emploie depuis longtemps en Amérique et où chez nous STEPHAN vient encore de le recommander d'une façon toute spéciale, bien que WOOD et récemment LEICHTENSTERN aient mis en doute son efficacité et considèrent que la dose de 4 gr. n'est nullement dépourvue de danger (la formule de THOMPSON-STEPHAN est la suivante: chloroforme 4 gr., sirop simple 30 gr., par c. à. d. toutes les 2 heures). Le chloroforme comme tel ne se prête pas, à mon avis, à l'administration par voie hypodermique et rectale, par suite de son action irritante allant parfois jusqu'à la nécrose. A *l'intérieur*, *le chloroforme s'administre* soit en nature sous forme de gouttes (2—10 gouttes associées à des pilules de glace), soit sous forme d'eau chloroformée (l'eau agitée fortement avec du chloroforme en retient $^1/_2$ à $1^0/_0$), soit sans forme de solution alcoolique ($1^0/_0$, au maximum $2^0/_0$), soit enfin sous forme de sirop de THOMPSON (v. p. h.).

Quand on prescrit le chloroforme à l'intérieur, on ne doit pas dépasser 150 à 500 mgr. par prise, et 500 mgr. à 1 gr. par jour. Pour l'emploi externe (frictions, etc.), on mélange le chloroforme avec l'huile d'olive, l'huile de jusquiame, l'eau de Cologne, etc.

On désigne sous le nom *d'anodyne* un mélange de chloroforme et de morphine assez fréquemment employé en Angleterre, et sous

le nom de *chlorodyne* un mélange de chloroforme, de morphine et d'acide cyanhydrique, dont l'usage est assez répondu en Angleterre et en Amérique. Ce dernier mélange a donné lieu à un empoisonnement mortel relaté par SPRINGTHORPE. Une combinaison de chloroforme et d'acétone se présentant sous forme de véritables cristaux a été recommandée récemment par DEWAR comme anesthésique et antiseptique, sous le nom de *chorétone.*

II. Comme anesthésique inhalatoire, le chloroforme n'a qu'un seul concurrent, l'ÉTHER, qui est certainement l'anesthésique de date la plus ancienne (en 1795 PEARSON et BEDDOËS connaissaient déjà ses propriétés anesthésiques). Pendant longtemps, et maintenant encore, l'éther a été considéré comme supérieur au chloroforme en Amérique et en Angleterre, bien qu'il ait à son actif maints cas d'empoisonnement mortel (voyez entre autres le cas relaté par DONDERS). Il n'existe pas de différence essentielle entre ces deux substances considérées comme anesthésiques inhalatoires. Le coeur est influencé par l'une comme par l'autre; aussi bien pour le chloroforme que pour l'éther, quand l'intoxication menace de devenir mortelle, la respiration s'arrête avant les mouvements cardiaques: toutes les recherches récentes en font foi, à la condition que l'anesthésique ait été administré suivant les règles, mélangé à l'air dans les proportions voulues La question qui se pose est donc la suivante: avec lequel de ces deux anesthésiques la zone maniable est elle la plus étendue? Avec lequel doit on davantage redouter les troubles consécutifs? La zone maniable qui chez le lapin est pour l'éther de 3,19—3,61$^0/_0$ en volume, devient à la dose de 5 vol. $^0/_0$ une „zone toxique" (SPENZER). Pour le chloroforme, la zone maniable est chez le même animal 0,96—1,01$^0/_0$, et la zone toxique commence à 1,4 vol. $^0/_0$ (ROSENFELD). La proportion est donc identique ($3{,}4 : 5 = 0{,}98 : x, x = 1{,}4^0/_0$).

Quand on étudie l'action directe du chloroforme sur le coeur de grenouille, on constate que l'arrêt du coeur se produit avec 0,126$^0/_0$, alors qu'une dose de 0,008$^0/_0$ est totalement inactive; pour l'éther les chiffres correspondants sont 2,84$^0/_0$ et 0,235$^0/_0$ (DIÉBALLA). Comme vous voyez, la différence pour ce qui concerne la dose maniable est minime, et encore n'est elle pas à l'avantage de l'étber. Toutefois la volatilité beaucoup plus grande de l'éther et son poids moléculaire moins élevé permettent des oscillations bien plus étendues dans les limites de la zone maniable et ont pour conséquence que la zone toxique est beaucoup moins rapidement atteinte On comprend donc aisément qu' aussi longtemps que la quantité d'anesthésique inhalée ne fut pas dosée ou le fut d'une manière insuffisante, l'éther devait causer moins fréquemment la mort sur la table d'opération. Mais du moment que le dosage est suffisant, la zone ma-

niable se montre aussi étendue pour le chloroforme que pour l'éther.

L'éther diffère-t-il peut-être du chloroforme par la nature des effets concomitants ou consécutifs ? Divers auteurs prétendent encore que dès le début de son action, c.-à-d. avant que la narcose soit obtenue, le chloroforme exerce une action défavorable sur le coeur et la respiration (Csiky, Kionka); mais vous avez pu vous assurer par vous-même qu'avec une dose relativement très faible de chloroforme on peut obtenir la narcose sans que l'activité cardiaque soit troublée. Pour la plupart des autres effets concomitants, l'analogie entre le chloroforme et l'éther est également complète. L'action sur les échanges organiques, sur la température, sur la régulation de la température, sur les processus d'oxydation, est identique pour les deux substances. L'éther comme le chloroforme porte son action sur les grands centres régulateurs de la température, présidant à la production de la chaleur (ou à sa déperdition), en suspendant plus ou moins complètement leur fonction; d'ailleurs c'est moins la nature de l'anesthésique employé, qui détermine l'intensité de ces phénomènes, que la profondeur de la narcose. Les troubles sensoriels et psychiques produits par l'éther sont identiques à ceux que provoque le chloroforme (Guillery). Dans les organes où l'éther se dépose et par où il s'élimine, on peut observer des lésions dépassant en gravité celles causées par le chloroforme. Les recherches de Doyer démontrent, en effet, que le *chloroforme* employé à la dose de 50—100 c.c. produit de l'albuminurie dans $35^0/_0$ des cas, la même dose *d'éther* donnant lieu à de l'albuminurie dans $42^0/_0$ des cas; quand la dose de l'anesthésique employé atteint 200 c.c. l'albuminurie s'observe dans $56^0/_0$ des cas avec le chloroforme et dans $52^0/_0$ des cas avec l'éther; quand la dose dépasse 200 c.c. la fréquence de l'albuminurie est la même pour les deux substances ($66^0/_0$). Si l'on tient compte du poids moléculaire différent des deux corps, on constatera que la quantité d'anesthésique exprimée en grammes, susceptible d'agir sur les reins, est beaucoup moindre pour l'éther que pour le chloroforme. G. B. Wood étudia le premier par voie expérimentale l'action de l'éther sur les reins et constata que cette substance produit la dégénérescence trouble, d'abord dans les cellules épithéliales des canalicules contournés, ensuite dans celles des canaux droits. Il hésite à attribuer ces lésions à l'action directe de l'éther n'ayant pas réussi à retrouver celui-ci dans l'urine. Ce résultat négatif n'a guère d'importance, parce qu' on peut lui opposer les résultats positifs obtenus par d'autres auteurs (Emmet) et que dans la grande majorité des cas l'urine fut examinée après un laps de temps trop considérable (en moyenne 6 heures après l'anesthésie). Les lésions du *foie*, bien qu' étant de même nature pour les deux anesthésiques, sont beaucoup *moins*

prononcées après l'administration de *l'éther* qu'après celle du *chloroforme*, mais c'est surtout sur les *fibres du myocarde que l'action nocive de l'éther est beaucoup moins marquée*. Quant aux *processus dégénératifs parenchymateux*, que le chloroforme produit d'une manière si nette et qui sont sous la dépendance du séjour relativement prolongé du chloroforme dans l'organisme, — peut-être aussi de son poids moléculaire élevé, — ils font en général totalement défaut après l'administration de l'éther, ainsi que Selbach, entre autres, l'a démontré par ses expériences instituées chez les chiens, les chats, les lapins. Toutefois ces avantages que présente l'éther au point de vue des effets concomitants et consécutifs s'évanouissent pour ainsi dire complètement par suite de la *sensibilité plus grande qu'offre la muqueuse des voies aériennes à l'action de l'éther*. D'une manière générale l'éther, par suite de sa grande volatilité de son point d'ébullition peu élevé, est doué de propriétés irritantes locales beaucoup plus marquées que le chloroforme. C'est ainsi par exemple qu'après l'inhalation d'éther, on voit, bien plus facilement qu'après l'inhalation de chloroforme, se produire une éruption cutanée. Ce „rash" (Willett) s'observe très rarement après l'emploi du chloroforme et rappelle dans ce cas l'exanthème de la scarlatine; les inhalations d'éther déterminent dans $5^0/_0$ des cas, une éruption ayant les caractères de la roséole. C'est principalement par les voies aériennes que s'élimine l'éther. Plusieurs heures, parfois même plusieurs jours après l'inhalation d'éther, la bouche du patient dégage encore l'odeur de cet anesthésique, et il n'est pas rare que le sujet se plaigne du goût désagréable et irritant qu'il perçoit. On comprend dès lors facilement que *la mort tardive après l'inhalation d'éther* reconnaisse surtout pour causes la *pneumonie* et la *bronchite*, et que l'anesthésie par l'éther, même sans donner lieu à une issue fatale, soit fréquemment suivie de pneumonie ou de bronchite comme accidents consécutifs. Suivant Arloing, l'éther est surtout nuisible pour le coeur droit et le chloroforme pour le coeur gauche. Dans cette assertion il y a un fonds de vérité, car ce sont précisément les poumons qui souffrent le plus sous l'influence de l'éther. Au point de vue de la pratique journalière, l'éther est dans des conditions d'infériorité très réelles par suite de sa volatilité et de son poids moléculaire peu élevé. Il en résulte, en effet, que *le temps nécessaire pour obtenir une anesthésie complète par l'éther est beaucoup plus considérable* que pour le chloroforme, et parfois même il est extrêmement difficile et même impossible d'obtenir une anesthésie complète. Dans la *lutte engagée entre l'éther et le chloroforme* — lutte qui vers les années 1893—94 semblait devoir se terminer à l'avantage de l'éther — le chloroforme a fini, suivant moi, par remporter définitivement

la victoire. Nombreux sont les chirurgiens qui, après des essais plus ou moins prolongés avec l'éther, sont revenus à l'usage du chloroforme, depuis qu'ils ont pu apprécier les avantages de l'administration lente et bien graduée de cet anesthésique (KAPPELER, MIKULICZ, KÖNIG, ROSSA).

C'est surtout pour l'emploi de l'éther comme anesthésique inhalatoire que l'on a recommandé toute sorte d'appareils et de masques, pour rendre l'anesthésie complète, plus rapide et plus facile, et pour permettre d'en prolonger la durée autant qu'il est nécessaire. Le masque de JULLIARD (auquel on peut reprocher de favoriser l'asphyxie), le masque de WANSCHER, qu'un auteur allemand (avec plus d'amabilité que de connaissances linguistiques), représente comme un médecin néerlandais, conviennent certes beaucoup moins que le masque de MICHAËLIS (par l'emploi duquel on cherche surtout à insuffler une grande quantité d'air). Mais je me garderai bien de décider si ces masques ou inhalateurs présentent des avantages plus ou moins marqués sur ceux de SNOW, JUNKER, CARTER, ORMSBY, KUHNE et SESEMANN.

Bien longtemps déjà avant qu'on eut songé à l'anesthésie par inhalation, l'éther occupait une place importante en médecine. Son action locale irritante énergique, ses propriétés stimulantes, faisaient considérer l'éther comme une substance analogue à l'alcool, mais douée d'une action plus énergique. On le regardait — et on le regarde encore aujourd'hui — comme un *analeptique* de premier ordre. Le „panaceum vitrioli", le remède secret que le pharmacien MARTMEIER vendait à Halle au commencement du 18e siècle et qui par suite de l'approbation que lui donna le célèbre HOFFMANN, fut appelé depuis *Liquor anodynus Hoffmanni* ou gouttes d'HOFFMANN, *l'aether cum spiritu* de notre Pharmacopée, „l'éther sulfurique alcoolisé" du codex français, le „spiritus compositus" de la pharmacopée britannique, est un mélange à parties égales d'éther et d'alcool concentré, qui depuis près de deux siècles, a rempli chez de nombreuses générations le rôle d'un analeptique nervin. A la dose de 20 à 30 gouttes dans un peu d'eau sucrée, par suite de l'irritation qu'il exerce sur la muqueuse stomacale, ce mélange provoque dans la moelle allongée et ailleurs cette série de phénomènes réflexes sur lesquels nous avons déjà si souvent attéré l'attention. L'éther pur, à faible dose (5—15 gouttes), peut remplir la même indication, mais il ne se mélange pas à l'eau et détermine par conséquent une irritation relativement beaucoup plus forte.

Par les phénomènes *d'ivresse* auxquels il donne lieu, l'éther peut également être considéré comme de l'alcool à une puissance plus élevée. Le tapage que font les buveurs d'éther par leurs chants et par leurs danses en est une preuve, tout autant que le fait que

dans l'ivresse provoquée par de fortes doses d'éther, les buveurs tombent sur le sol „perinde ac cadaver", l'écume aux lèvres et les membres agités de convulsions. Chez certaines populations, telles que celles de l'Irlande (E. HART), de Lithauwen (COHN), *l'éthérisme chronique* est loin de constituer une rareté, et riches et pauvres se procurent une courte ivresse en buvant de l'éther. Je dis une courte ivresse, car elle se produit rapidement et se dissipe de même. La sensation spéciale de prostration, qui ne manque pas de se produire après l'usage abusif de liqueurs fortes ou de vins forts, se produit à peine chez le buveur d'éther. Il lui est donc possible de passer assez rapidement d'une ivresse à une autre, et de s'enivrer ainsi 4 à 6 fois dans l'espace de vingt-quatre heures.

Cet abus de l'éther a reçu le nom *d'éthéromanie* (BÉLUZE); on en a également signalé des cas en France, en Amérique, en Angleterre. La névrite, la néphrite interstitielle, les affections cardiaques s'observent rarement dans ces cas, bien que les véritables buveurs d'éther consomment parfois un demi-litre d'éther en une fois. Les phénomènes caractéristiques produits par l'abus de l'éther consistent en une gastrite intense et en troubles dyspeptiques, qui chaque fois poussent le buveur à consommer une nouvelle quantité d'éther, ainsi qu'en une dégénérescence dans le domaine psychique et intellectuel, qui atrophie ou même annihile les facultés éthiques de l'éthéromane. La guérison de ces malheureux ne peut s'obtenir que dans un sanatorium ou dans un asile.

Je crois inutile de vous rappeler que le mélange d'éther et de térébenthine, connu sous le nom de remède de DURANDE (III, p. 276), est encore considéré de nos jours comme un cholagogue d'une réelle valeur.

Mode d'administration. Pour l'usage interne, on administrera de préférence l'éther pur sous forme de capsules (gélatine 1, eau 2) ou de perles. Cependant dans la plupart des cas la liqueur d'HOFFMANN, qui se mélange sans difficulté aux décoctions et aux infusions, mérite la préférence pour l'administration interne. *Usage externe:* En traitant de l'anesthésie locale (III, 437, 438), j'ai indiqué les services que peut rendre l'éther comme *anesthésique local* et j'ai montré comment on a tiré parti de l'éther pulvérisé (spray d'éther) pour obtenir localement une anesthésie provoquée par le froid. J'ajouterai que le froid provoqué par l'éther ne calme pas seulement la douleur, mais a une action résolutive sur les spasmes. C'est ainsi qu'au début du siècle dernier, on recommandait déjà, comme un bon moyen de faciliter le taxis en cas de hernie étranglée, de verser par intervalles une cuillerée d'éther sur la peau qui recouvre la hernie (VOGLER). A la fin du siècle dernier l'attention des chirurgiens fut de nouveau attirée sur la valeur thérapeutique de l'éther dans les cas de ce genre, par WILK, LYNCKER, FRIEDLÄNDER.

J'ajouterai un mot au sujet de l'emploi de l'éther en lavements. Il est presque incompréhensible que des hommes de la valeur de PIROGOFF et de ROUX aient sérieusement essayé d'obtenir l'anesthésie générale nécessaire pour pratiquer des opérations chirurgicales, en injectant l'éther dans le rectum au lieu de l'administrer en inhalations. Certes le but désiré peut être atteint par cette voie. Mais en agissant de cette manière, on provoque à coup sûr une inflammation très intense d'une grande étendue de la muqueuse intestinale, compliquée de phénomènes de nécrose, de sorte que des diarrhées, des hémorragies, du ténesme intense en sont la conséquence, tandis que par l'inhalation le but est beaucoup plus rapidement atteint, sans le moindre dommage pour la muqueuse. De pareilles tentatives doivent nous faire dire: „non tali auxilio". Les lavements d'éther ont encore été préconisés comme analeptique et antispasmodique, et en 1890 CLAUDI a encore insisté sur le résultat remarquable qu'il obtint grâce à un pareil lavement (la composition du lavement qu'il employa était la suivante: 70 gr. d'éther mélangés à de l'alcool, pour 300 gr. d'eau de fenouil) dans deux cas d'occlusion intestinale. Ici encore j'estime que le „non tali auxilio" est de mise.

Les lavements d'éther ont également été récommandés comme *antiseptique intestinal.* C'est à dessein que j'ai négligé de vous parler des propriétés antiseptiques de l'éther. Personne n'ignore que le nettoyage de la peau au moyen d'éther, avant de faire une incision ou une injection, est de pratique courante, En effet l'éther se comporte vis-à-vis des microorganismes comme le chloroforme (HEYMANS). C'est à cause de cette propriété que GIL entre autres a préconisé avec insistance l'emploi de lavements de naphtol et d'éther (5 : 20), à la dose de 4 grammes de la solution; mais il n'a guère été suivi dans cette voie.

Le mode d'administration externe de l'éther le plus important est certainement *l'injection sous-cutanée.* Quand on désire obtenir à bref délai une action analeptique, chaque fois que le malade est menacé de collapsus, l'injection sous-cutanée d'éther pur se montre aussi efficace que celle de camphre et d'éther (III, p. 531). Dans le choléra (GRAECHICH), dans la dyspnée urémique (GALLOIS), et même dans la sciatique comme remède analgésique (CHINDAMO) l'efficacité d'une injection hypodermique d'éther à la dose de 1 à 3 gr. est hautement vantée. Ces injections se pratiquent fréquemment au bras ou à la jambe. Dans quelques cas on a observé, à la suite de ces injections, des phénomènes paralytiques et des troubles de sensibilité dans le domaine du radial ou du sciatique, compliqués d' atrophie musculaire, et dépendant d'une névrite dégénérative provoquée par l'éther (REMAK, ARNOSAN, NEUMANN,

FALKENHEIM). Vous tâcherez de prévenir ces accidents en évitant d'injecter au même endroit une quantité trop considérable d'éther, en n'introduisant pas l'aiguille au de là du tissu conjonctif sous-cutané et surtout en ne la faisant pas pénétrer dans le tissu musculaire. Ne perdez pas de vue la facilité avec laquelle l'éther entrave la conductibilité nerveuse (BOWDITCH); souvenez-vous que l'éther, en vertu de la grande affinité qu'il présente pour la lécithine et la graisse, constitue pour le nerf isolé un anesthésique plus énergique que le chloroforme (WALLER). N'oubliez pas non plus que l'injection de l'éther dans la substance même du derme peut déterminer la nécrose de la peau avec toutes ses conséquences: suppuration, etc. En un mot, veillez à ce que votre injection d'éther ne soit jamais intradermique, ni intramusculaire, mais qu'elle soit toujours vraiment *hypodermique*. Pour que les médecins aient toujours de l'éther à leur disposition, pendant les manoeuvres militaires, prêt à être injecté sous la peau, en cas de coup de soleil, etc., LIEBREICH a recommandé de petits tubes en verre sur lesquels peut s'adapter exactement une aiguille creuse; la chaleur de la main suffit, par son action sur la vapeur d'éther contenue dans le tube, pour chasser l'éther à travers l'aiguille.

Parmi les anesthésiques inhalatoires, il faut encore ranger les *mélanges d'éther et de chloroforme*, les mélanges d'éther, d'alcool et de chloroforme, l'A. C. E. des Anglais et des Américains). Leur avantage consiste dans la dilution du chloroforme, par conséquent dans l'emploi d'une quantité moindre de chloroforme, et peut tout aussi bien s'obtenir en administrant le chloroforme par gouttes et en se maintenant strictement dans la zone maniable. Quant au mélange M. S. (éther 57 p., chloroforme 43 p.), recommandé récemment par ADAMS, la discussion est à peine ouverte à son sujet.

Parmi les nombreux *produits de substitution chlorés*, *bromés*, *iodés de radicaux d'acides gras*, pouvant être employés comme anesthésiques inhalatoires (I, 49, 50), je citerai plus spécialement le *bromure d'éthyle*, *éther monobromé*, $C_2 H_5$ Br, découvert par SERULLAS en 1827 et employé pour la première fois comme anesthésique inhalatoire chez l'homme par NUNNELY (1849) et TURNBULL. HEYMANS a montré qu'en injection sous-cutanée il se prête particulièrement à l'anesthésie des céphalopodes, qui ne supportent ni l'éther, ni le chloroforme Il ne faut pas confondre le bromure d'éthyle avec le bromure d'éthylène CH_2 Br—CH_2 Br, ni avec le bromure déthylidène CH Br—CH_3 Br. Le bromure d'éthyle est un liquide d'odeur agréable, qui bout à 38—40° C.; le bromure d'éthylène et le bromure d'éthylidène, à cause de leur point d'ébullition élevé (132° C. pour le bromure d'éthylène, 114° C. pour le bromure d'éthylidène), ne sauraient être employés en inhalations et con-

stituent en outre des poisons violents (HIRSCH). Pendant tout un temps, on songea sérieusement à utiliser le bromure d'éthyle comme anesthésique inhalatoire. On vantait à l'envi la rapidité avec laquelle s'obtenait la narcose et se produisait le réveil, ainsi que le peu de danger qu'offrait l'emploi de cet anesthésique (SCHEPS, PAUSCHINGER, SZUMAN, HAFTER, WITZEL, SÉGOND, MARTIN, PITSCH, GUNZBOURG). Mais bientôt on relata des cas où l'anesthésie par le bromure d'éthyle avait été suivie de mort ou tout au moins de phénomènes graves d'intoxication (GLEICH, REICH, JENDRITZA, BRISTON), d'autres où la mort s'était produite tardivement (DRESER), d'autres enfin où le bromure d'éthyle avait déterminé des lésions rénales (REGLI). Actuellement l'emploi du bromure d'éthyle comme anesthésique général n'a plus guère qu'une importance historique. On peut en dire autant de l'anesthésie combinée par le chloroforme et le bromure d'éthyle (REICH). Le chlorure d'éthyle, l'ÉTHER CHLORÉ $C_2 H_5 Cl$, un des nombreux éléments qui entraient dans la composition de l'ancien éther muriatique alcoolique, le spiritus salis dulcis de la 2e édition de notre Pharmacopée, l'anesthésique local (III, 438) que nous avons appris à connaître, est actuellement en faveur, et WIESNER, ROHN, POLLOSSON vantent le *kélène* à peu près dans les mêmes termes que le bromure d'éthyle fut recommandé autrefois. Cependant déjà en 1892 WOOD et CERNA ont mis les médecins en garde contre l'emploi du chlorure d'éthyle comme anesthésique général, parce que l'anesthésie provoquée par cette substance est très fugace et que sous son influence la pression sanguine baisse considérablement. Un cas de mort dû à l'anesthésie par le chlorure d'éthyle a été publié récemment par LOTHEISSEN et contribuera, je l'espère, à calmer l'engouement dont le chlorure d'éthyle est actuellement l'objet comme anesthésique général, avant qu'on ait à déplorer d'autres victimes.

Parmi les succédanés de l'éther, il faut citer le *pental*, le triméthyléthylène $C_5 H_{10}$ en $(CH_3)_2 = C = CH = CH_3$. Ce corps, de même que le chlorure d'éthyle, a été préconisé en premier lieu par les dentistes (HOLLÄNDER). Ils n'en ont pas retiré grand bénéfice. BREUER et LINDNER, CHALALB, SACKUR, FRIEDLÄNDER, SICK ont relaté des cas d'intoxication, le plus souvent mortelle, d'où l'on peut conclure que le pental n'est nullement „un médicament tout-à-fait inoffensif" (HAGLER). D'ailleurs les recherches expérimentales de WOOD et CERNA et celles de VAN REYSSCHOOT permettaient de prévoir avec certitude la toxicité de ce corps. Est-il vrai, comme le prétend NATHALIE KLEINGEEST, que le pental est extrêmement dangereux pour les reins (le fait est nié par BAUCHWITZ)? C'est là une question secondaire, qui n'est pas encore définitivement tranchée, mais qui ne présente d'intérêt que pour le toxico-

logue. Quant au médecin, il agira sagement en plaçant le pental dans l'armoire aux poisons et en l'y laissant pour toujours.

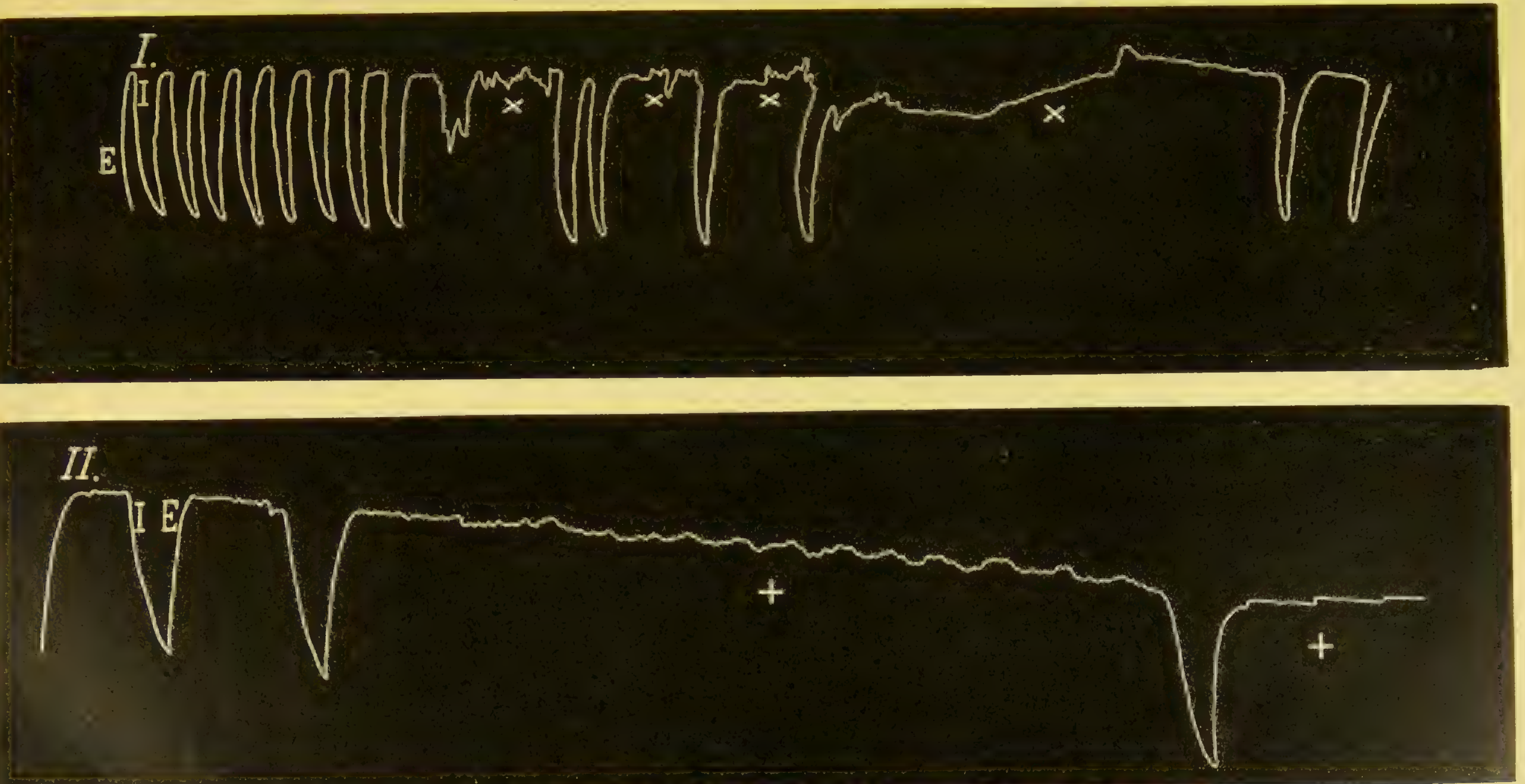
Un *succédané de l'éther comme analeptique* a été maintenu dans notre Pharmacopée: *l'acétate d'éthyle* ou ÉTHER ACÉTIQUE, dont l'odeur est beaucoup plus agréable que celle de l'éther et qui par conséquent pourrait mieux convenir pour l'usage interne. Par suite de sa réaction fortement acide, il se prête moins à l'injection sous-cutanée. La dose est la même que celle de l'éther. Comme anesthésique général, l'éther acétique n'a guère de valeur, parce que la narcose est bien trop lente à se produire et exige des doses trop considérables d'anesthésique (VOGEL).

III. Le dernier anesthésique dont j'ai à vous entretenir, l'anesthésique général le plus anciennement connu, le „gaz hilarant" universellement connu le „laughing gaz" de DAVY, le *protoxyde d'azote*, s'obtient en soumettant le nitrate d'ammoniaque à l'action de la chaleur. On ne peut pas se le procurer à la pharmacie, mais les laboratoires ou les fabriques le fournissent dans des récipients spéciaux. Dans l'art dentaire, il est le meilleur des anesthésiques inhalatoires. Les cas de mort qu'il a à son actif sont extrêmement rares (en 1893 THORNBURG observa un cas de mort subite immédiatement après l'inhalation et HARE a signalé un cas d'apoplexie qui se termina par la mort au bout de 12 heures). D'après le jugement unanime des dentistes, le protoxyde d'azote est le plus fidèle et le moins dangereux de tous les anesthésiques généraux, lorsqu'il s'agit d'obtenir une narcose de courte durée (MARCUSE). Pourtant lorsqu'on assiste pour la première fois à une anesthésie par le protoxyde d'azote, on ne se sent pas à l'aise. Après quelques inspirations profondes à travers le masque, le sujet a le visage tellement cyanosé, asphyxique, que l'on redoute les pires évènements. Mais à ce moment, l'opérateur enlève le masque, la dent est arrachée sans douleur, le patient revient à lui et tout rentre dans l'ordre. On a l'impression que le sujet est pris à la gorge, qu'on est sur le point de l'étrangler et qu'à ce moment on lui fait subir la petite opération qui ne détermine aucune douleur. „Le protoxyde d'azote pur" (et c'est seulement à l'état de pureté qu'on s'en sert en inhalation) „provoque l'asphyxie comme tout autre gaz ne contenant pas d'oxygène", écrit HERMANN dans son traité de toxicologie; aussi faut-il renoncer à produire, au moyen du protoxyde d'azote, une anesthésie chirurgicale, parce que la narcose qu'il provoque est de nature asphyxique. Lorsqu'en 1870 le professeur J. W. R. TILANUS vanta les bons résultats obtenus par le protoxyde d'azote comme anesthésique inhalatoire dans les petites opérations (Réunion de la Société de Médecine, à Almelo), je protestai avec énergie contre cette recommandation. J'eus tort de

protester. Et je m'étonne que WOOD défende encore toujours l'ancienne manière de voir de HERMANN, TONY BLANCHE et d'autres. En effét, le protoxyde d'azote n'anesthésie pas parce qu'il produit l'asphyxie, mais il détermine à la fois l'anesthésie et l'asphyxie. Le protoxyde d'azote pur produit, il est vrai, l'asphyxie, mais dans cette asphyxie font presque totalement défaut les spasmes expiratoires que nous montre toujours la courbe respiratoire dans l'asphyxie ordinaire. C'est ce que MARTIN GOLDSTEIN a fort bien démontré; les courbes reproduites ci-après et obtenues dans le Laboratoire (v. fig. XXVI, II) vous montrent clairement que l'asphyxie produite par le protoxyde d'azote a une marche très calme et régulière. On ne constate pas la moindre contraction spasmodique (indiquée par le signe $\times$ sur la courbe); on remarque que les contractions cardiaques deviennent moins fréquentes, mais cette action sur le coeur est lente et régulière (v. $+$); puis, après une période (non représentée sur la figure) de mouvements respiratoires accélérés et plus intenses, le type respiratoire devient plus lent, et finalement se produit l'arrêt de la respiration. Toute différente est l'asphyxie ordinaire (XXVI, $\pm$), avec ses spasmes expiratoires violents, ses courtes inspirations terminales et l'arrêt du coeur dont elle s'accompagne. L'asphyxie produite par le protoxyde d'azote est analogue à l'asphyxie qui s'observe chez un sujet anesthésié par le chloroforme ou l'éther. Les signaux d'alarme, si bien marqués dans l'asphyxie ordinaire, ne peuvent se produire par suite de l'anesthésie, et l'irritation qu'exerce le sang asphyxique sur le système nerveux central engourdi reste sans effet. L'arrêt respiratoire provoqué par le protoxyde d'azote cesse très rapidement. Aussitôt qu'une quantité suffisante d'oxygène arrive de nouveau en contact avec le sang, la respiration se rétablit, parce que le coeur continue à battre malgré l'arrêt de la respiration, et en peu d'instants toute trace de l'état asphyxique a disparu. Il n'est d'ailleurs pas difficile de démontrer que le protoxyde d'azote est un bon anesthésique. Si vous faites respirer du protoxyde d'azote à des grenouilles, qui peuvent vivre sans inconvénient pendant plusieurs heures consécutives dans l'hydrogène et dans l'azote, vous constatez qu'au bout de peu de minutes elles ont perdu leur excitabilité réflexe. Faites respirer à l'homme un mélange d'oxygène et de N_2O, et vous voyez se produire chez lui une ivresse qui rappelle à presque tous les points de vue l'ivresse produite par l'alcool, l'éther ou le chloroforme. Le gaz hilarant, „the pleasure-giving air" ne rend gai que lorsqu'on le respire à l'état dilué; à l'état pur, il produit la perte de conscience, mais en même temps — ce qui le distingue de tous les autres agents anesthésiques — il détermine l'asphyxie par défaut d'oxygène.

Fig. XXVI.

Tracé de la courbe respiratoire I. dans l'asphyxie; II. dans l'inhalation de protoxyde d'azote.



I. Inspiration. E. expiration. × spasmes. + contractions cardiaques régulières.

Etant données la rapidité avec laquelle le sujet, après inhalation de protoxyde d'azote pur, reprend connaissance et l'absence de tout trouble concomitant désagréable au réveil, on s'est demandé si l'emploi de cet anesthésique inhalatoire devait rester limité aux opérations douloureuses de très courte durée. Si l'anesthésie doit durer un certain temps, le patient risque de succomber à l'asphyxie. Ne serait-il pas possible d'introduire momentauément dans le sang une quantité de protoxyde d'azote, pour produire l'anesthésie, en même temps qu'une quantité d'oxygène suffisante pour écarter tout danger d,asphyxie? Cetie question fut résolue positivement en 1878 par P. Bert, qui fit respirer un mélange à volume égal de gaz hilarant et d'air atmosphérique sous une pression de deux atmosphères Dans ces conditions l'anesthésie put être prolongée sans danger d'asphyxie aussi longtemps qu'on le désirait. Du moment qu'on cessait l'inhalation, tous les phénomènes de la narcose se dissipaient instantanément. Mais l'application pratique de cette méthode, qui exige un cabinet pneumatique installé comme salle opératoire et muni de tous les instruments nécessaires, qui exige en outre un séjour prolongé de l'opérateur et de ses aides dans ce cabinet, donne lieu à trop d'inconvénients pour que cette méthode puisse être prise en considération.

D'autre part en 1899 Hewitt, qui avait été précédé dans cette voie par Sternfeld (1887) et Witzinger (1888), a proposé d'administrer de préférence le protoxyde d'azote mélangé d'un certain volume d'oxygène (5—7°/₀ chez les hommes, 7—9°/₀ chez les femmes et les enfants). D'après ces auteurs, tout danger d'asphyxie serait conjuré dans ces conditions, même dans les cas d'anesthésie prolongée. Seulement les appareils nécessaires à cet effet sont également peu pratiques, de sorte qu'en fin de compte l'ancienne anesthésie de courte durée par inhalation de N_2O pur restera probablement la méthode par excellence dans l'art dentaire (Préterre, Sternfeld, Witzel). Que l'inhalation de N_2O, malgré ses effets hilarants, ne donne qu'un résultat très médiocre dans le traitement de la neurasthénie et de l'hypochondrie, ce peut être un sujet d'étonnement pour Birdfall, mais en réalité il n'y a dans l'échec de cette méthode rien qui doive nous étonner. Schötzenberger a recommandé d'administrer aux rhumatisants comme boisson de l'eau saturée de protoxyde d'azote, dans le but d'activer les échanges organiques. Cette application thérapeutique est tombée dans l'oubli.

Pour terminer je vous dirai encore un mot de *l'inhalation de l'azote* lui-même et des eaux minérales azotées. Dans certaines contrées (Lippspringe, Mondorff, Penticosa) on voit se dégager à la surface, sous forme de grosses bulles, un gaz composé de N et de CO_2 (à Lippspringe 87°/₀ N et 13°/₀ CO). L'inhalation de

ce gaz ou bien de l'air atmosphérique qui contient 2—7 % d'azote en plus qu'à l'état normal, est *très chaudement* recommandée comme calmant dans l'asthme, dans les affections pulmonaires. Cette action thérapeutique est-elle bien établie et est-elle bien réellement due à l'azote? C'est une question que je ne veux pas trancher. Les eaux minérales contenant de l'azote sont recommandées par DUHOURCEAU, ROBIN et BINET, dans le but de ralentir les échanges organiques. Ces auteurs font dépendre ce ralentissement de la vie des micro-organismes et de leur pouvoir de fixer l'azote (?!).

Dans notre prochaine conférence je vous parlerai des *hypnotiques*.

QUATRE-VINGT HUITIÈME CONFÉRENCE.

Névrotiques encéphaliques dépresseurs. Hypnotiques.

But thérapeutique des hypnotiques. Analogies entre les anesthésiques inhalatoires et les hypnotiques, et différences dans leur mode d'emploi.

Reveu d'ensemble des hypnotiques. I. *Hypnotiques de la série des acides gras. A.* Aldéhydes et alcools, etc. *B.* Produits de substitution chlorés des aldéhydes. *C.* Composés azotés. Uréthanes, hédonal. *D.* Composés sulfurés Disulfones: *E.* Combinaisons diverses du chloral. II. *Hypnotiques de la série aromatique.* Importance pratique minime de II, de I *A*; paraldéhyde et hydrate d'amylène.

F. c. *β*. 2. I. *Hydrate de chloral.* Action locale irritante. Coagulation de l'albumine. Action sur les fonctions cérébrales. Hypnotique et anesthésique. Effet identique à celui du chloroforme quand on l'administre à haute dose ou en injection dans le sang. Action angioplégique et cardioplégique du chloral: ne doit pas être exagérée. Chloralisme aigu. Chloralisme chronique. Hypothèse de Liebreich. Sa fausseté, formation d'acide chloralglycuronique. Réactions et importance pratique. Exanthème provoqué par le chloral. *Emploi thérapeutique* du chloral: comme hypnotique dans l'agrypnie, dans les délires d'inanition consécutifs aux maladies infectieuses graves, comme agent dépresseur de l'activité réflexe: dans le tétanos, etc., dans les névroses de l'estomac. Usage externe comme irritant et caustique. Mode d'administration et dosage. Combinaisons diverses du chloral: chloralose, hydrate de chloral-amylène (*dormiol*) chloral-amide, chloral-antipyrine, etc.

F. c. *β*. 2. II. Sulfonal. Les sulfones et leur coëfficient de partage. Analogie d'action du sulfonal et du chloral. Innocuité relative des doses massives, danger relatif des faibles doses répétées. Sulfonalisme chronique. Ce que devient le sulfonal dans l'organisme. Le sulfonal et l'hématoporphyrinurie. Son explication. Influence simultanée de causes très diverses. Emploi thérapeutique: comme hypnotique, comme agent dépresseur de l'activité réflexe. Dangers de l'administration répétée. Mode d'administration et doses. Supériorité du chloral sur le sulfonal.

Trional: Identité d'action avec le sulfonal. Trionalisme chronique et hématoporphyrinurie. Emploi thérapeutique. Mode d'administration et dosage. Tétronal.

La découverte d'agents chimiques méritant vraiment le nom „d'hypnotiques" (effectuée dans les trente dernières années du 19e siècle) constitue avec la découverte des anesthésiques inhalatoires, une des importantes acquisitions pharmacothérapiques du siècle écoulé. Tout ce qui vit dort, et c'est grâce au sommeil que la vie est possible. Quelle consolation, quelle source de nouvelles forces pour le pauvre malade, que ce sommeil réconfortant que le médecin lui procure, qui ressemble en tous points au sommeil naturel, et

ne laisse au réveil aucune sensation anormale, ni lourdeur de tête. *Les remèdes qui jouissent de cette propriété ont reçu le nom d'hypnotiques vrais.* Déjà bien longtemps auparavant on connaissait de nombreux agents médicamenteux procurant le sommeil. C'est ainsi que dans les aphorismes de Boerhaave relatifs à l'insomnie fébrile, on trouve signalés, à côté de la „pax animi" „de l'absentia objectorum sensuum" et des bruits monotones, le fait de respirer des herbes assoupissantes, ainsi que l'usage des anodins, des parégoriques, des soporifiques, des narcotiques. C'étaient là les remèdes analgésiques, assoupissants, paralysants de la vieille médecine. Ils provoquent secondairement le sommeil parce qu'ils apaisent la douleur (parégoriques), qu'ils l'enlèvent (anodins), parce qu'ils provoquent l'engourdissement, l'assoupissement, parce qu'ils paralysent la conscience (sopoforiques, narcotiques). Les agents hypnotiques permettent au médecin de combattre directement l'insomnie, l'agrypnie comme telle, surtout lorsqu'elle est causée par une agitation psychique, par le défaut de sensibilité des centres corticaux supérieurs vis-à-vis des substances qui normalement déterminent la fatigue. Je n'ai plus besoin d'attirer votre attention sur le rapport intime existant entre les anesthésiques et les hypnotiques, après tout ce que je vous ai dit antérieurement quant à l'affinité que présentent pour ces agents chimiques les éléments chimiques (lécithine et graisses) entrant dans la constitution des hémisphères cérébraux. Les anesthésiques inhalatoires et les hypnotiques ne sont pas seulement des branches d'un même arbre, mais des membres d'une même famille. Le sommeil produit par les anesthésiques inhalatoires est de courte durée, etc. Leur grande volatilité, leur point d' ébullition peu élevé, leur mode d'emploi sont cause qu'il *pénètrent rapidement* et à haute dose *dans le sang,* et aussi *qu'ils abandonnent rapidement celui-ci.* Le sommeil provoqué par les hypnotiques est de durée beaucoup plus longue, tandis que l'étourdissement est beaucoup moins marqué. A cause de leur faible volatilité, de leur point d' ébullition élevé, de leur mode d'emploi (administration interne ou injection sous-cutanée), ils pénètrent lentement et à faible dose dans le sang. Le sommeil ne survient qu'un certain temps après leur administration, à un moment où la résorption continue à se faire; et le sommeil cesse lorsque tout est résorbé et que l'élimination dépasse suffisamment en activité la résorption pour que la quantité d'hypnotique en circulation dans le sang soit réduite à un minimum. Quant au processus chimique intime dont dépend le sommeil artificiel, il est absolument identique dans les deux cas. C'est encore le même processus que nous avons signalé comme la cause de l'assoupissement provoqué par l'alcool. C'est pourquoi il se produit ici comme pour l'alcool un stade

d'excitation, d'ivresse, par lequel se manifeste tout d'abord leur action et qui dépend de la mise hors de fonction des centres psychiques supérieurs (p. 499, Baratynski). Ceci explique que l'intensité d'action de ces substances dépend également du cofficient de partage (III, 556, 557), et qu'elles exercent une influence sur la régulation de la température). C'est encore pour ce motif que toutes ces substances, à un degré plus ou moins marqué, agissent sur les centres de la respiration, de la circulation, de la pression sanguine. En outre elles irritent localement les muqueuses avec lesquelles elles viennent en contact. Il n'est donc pas étonnant qu'indépendamment de leur action sur les échanges nutritifs, elles exercent également une influence sur la digestion. Et bien que les expériences instituées dans cette direction soient peu démonstratives (la plupart ont été faites à l'étuve, Gordon), on peut affirmer que l'augmentation du glycogène dans le foie, laquelle s'observe aussi bien après l'administration du chloroforme qu'à la suite de l'administration des hypnotiques (Nebelthau), l'action sur les mouvements péristaltiques de l'estomac, etc. (Schutz), sont dues en majeure partie à cette action locale.

L'emploi thérapeutique des hypnotiques doit rester *strictement limité.* Leur administration n'est indiquée que dans les cas d'agrypnie dont s'accompagnent l'agitation nerveuse, les états d'excitation psychique, l'état d'inanition des centres cérébraux, les tumeurs cérébrales, etc., dans les cas où l'excitabilité réflexe est manifestement exagérée. Les hypnotiques constituent des médicaments à action purement symptomatique, qui ne peuvent jamais être administrés d'une façon prolongée, à moins que le médecin n'ait acquis la conviction qu'il ne peut trouver ou qu'il ne peut combattre la cause de l'insomnie. Même dans ces cas il convient d'être sur ses gardes. Tous les hypnotiques exposent aux dangers d'une intoxication aiguë ou chronique, tous peuvent mettre l'existence en péril. Il va de soi que ceux là méritent la préférence qui ont une action sûre tout en offrant peu de danger.

Avant d'aborder l'étude des hypnotiques modernes, je vais vous présenter le tableau de la troupe en les classant d'après leur constitution chimique.

Tous sont des substances cristallines ou des liquides plus ou moins volatils, appartenant à la série des acides gras ou à la série aromatique. Ces derniers sont toutefois peu nombreux et constituent des hypnotiques plus dangereux que fidèles. L'immense majorité sont des dérivés de la série des acides gras.

I. Hypnotiques de la série des acides gras.

A. Alcools, aldéhydes, etc.

Diméthyléthylcarbinol $C_3H_3—CH_3—C_2H_5—C—OH$
= HYDRATE D'AMYLÈNE.

Trialdéhyde: $C_2H_5O—C_2H_4O—C_2H_4O = (C_2H_4O)_3$
= PARALDÉHYDE.

Diéthylacétal, diéthylaldéhyde = $CH_3CH(OC_2H_5)_2$
= ACÉTAL.

Méthylènediméthyléther = $CH_2(OCH_3)_2$ = MÉTHYLAL.

B. Produits de substitution chlorés (bromés) *de l'aldéhyde.*

Trichloraldéhyde $C^2HCl_3O = CCl_3—COH$ = CHLORAL.

Crotonchloral = butylènechloraldéhyde $C_4H_5Cl_3O$ ou $CCl_3 —C_0OH_4$ = CROTONCHLORAL.

Tribromaldéhyde $C_2H.Br_3O$ ou $CBr_3—COH$ = BROMAL.

(l'Iodal C_2HJ_3O ou $CJ_3—COH$ ne se prête pas à l'usage thérapeutique, à cause de sa décomposition rapide et de sa grande toxicité.)

C. Dérivés azotés des alkyles: uréthanes.

Ethyluréthane $CO\left\langle{NH_2 \atop OC_2H_5}\right.$.

Méthylpropylcarbinol--uréthane: $CO\left\langle{NH_2 \atop O—CH_3—C_3H_7—C—O_8H}\right.$
= HÉDONAL.

D. Dérivés sulfurés des alkyles.

Diéthylsulfondiméthylméthane = $\left.{CH_3 \atop CH_3}\right\rangle C \left\langle{SO_2—C_2H_5 \atop SO_2—C_2H_5}\right.$
= SULFONAL.

Triéthylsulfonméthyléthyle = $\left.{CH_3 \atop C_2H_5}\right\rangle C \left\langle{SO_2—C_2H_5 \atop SO_2—C_2H_5}\right.$
= TRIONAL.

Tetraéthylsulfonméthane = $\left.{C_2H_5 \atop C_2H_5}\right\rangle C \left\langle{SO_2—C_2H_5 \atop SO_2—C_2H_5}\right.$
= TÉTRONAL.

E. Combinaisons du chloral.

1. Chloral et sucre: Chloralose, anhydroglycochloral
   $C_8H_{11}Cl_3O_6$
   $CCl_3—CH—C_6H_{10}O_6$
   Parachloralose, Lactochloral, Arabinochloral, etc.
2. Chloral et alcools, acétones, etc.
   Chloral et hydrate d'amylène: Diméthyléthylcarbinolchloral
   $CCl_3—C—O—HC—CH_3—CH_3—C_2H$ = DORMIOL.
   Chloral et acétone, acétophénone, inutilisable en thérapeutique, suivant les recherches de TAPPEINER.

3. Chloral et substances azotées.
   a. Combinaison avec l'ammoniaque.
      Chloralimide $CCl_3.CH.NH$.
      Chloralformamide $CCl_3-CH-OH-NH-CHO$
         = CHLORALAMIDE.
      Chloralammonium $CCl_3.CH-OHNH_2$.
   b. Combinaison avec l'antipyrine.
      Chloralantipyrine — chloraldiméthylphénylpyrazolon
         = HYPNAL
   c. Combinaison avec l'uréthane.
      Ethylchloraluréthane = Ural ou SOMNAL

II. Hypnotiques de la série aromatique.

Méthylphénylkétone $C_6H_5-CO-CH_3$ = HYPNONE.

Ce tableau appelle quelques observations. Nos connaissances au sujet des hypnotiques datent de l'époque où LIEBREICH découvrit les propriétés hypnotiques du chloral (1869). Aussi rien d'étonnant qu'un grand nombre d'hypnotiques de découverte récente soient des combinaisons de l'hydrate de chloral (I *E*).

De même, après tout ce que je vous ai dit de l'action de l'alcool, de l'éther, etc., je crois inutile de vous expliquer comment des alcools de la série grasse ont pris rang parmi les hypnotiques. D'ailleurs, à mon avis, l'action hypnotique des produits de substitution chlorés (I *B*) est due *avant tout au corps volatil lui-même et non pas au chlore*, celui-ci, tout comme pour le $CHCl_3$, jouant simplement le rôle d'une molécule, qui renforce l'action primitive.

Quant aux composés azotés (I *C* et *D*), ils sont en partie le fruit d'hypothèses émises relativement aux causes chimiques du sommeil, que l'on attribue à des produits de décomposition résultant de la fatigue. Pour autant que ceux-ci prennent naissance par suite de la décomposition de l'albumine et du protoplasme, on peut supposer que les produits ultimes azotés provenant des échanges nutritifs, tels que l'urée, puissent acquérir des propriétés hypnotiques par leur combinaison avec les complexus atomiques de la série des alcools. C'est sur cette hypothèse qu'est basée l'introduction dans la pratique des esters des l'acide carbonique, des uréthanes, dont la constitution est analogue à celle de l'urée (SCHMIEDEBERG). Toutefois l'expérience clinique a montré que leur action hypnotique n'est guère susceptible d'applications thérapeutiques (BINET, LANGOWÖI, DEMNE, UMPFENBACH). En sera-t-il de même pour le Benjamin des esters de l'acide carbonique: le méthylpropylcarbinoluréthane, *l'hédonal*? C'est ce que l'avenir nous apprendra. Divers observateurs (SCHUSTER, DRESER, HEICHELHAM,

Schuller, Henner, Neri, Goldmann) ont parlé avec éloges des propriétés hypnotiques de l'hédonal, et l'on a vanté également son action diurétique (Nawratzki et Arndt). Toutefois Eulenburg considère l'hédonal, que l'on administre à la dose de 1 à 2 gr. sous forme de sirop d'hédonal (hédonal, dans alcool et sirop d'éc. d'oranges āā 30 gr.) comme un hypnotique fort ordinaire, et je ne m'étonnerais nullement que son jugement fut reconnu exact.

L'introduction des disulfones dans la thérapeutique est plutôt le fait du hasard que la conséquence d'une hypothèse. L'acide sulfurique (SO_2) ne joue aucun rôle actif dans cette combinaison et sert uniquement à maintenir la molécule éthyle dans une combinaison fixe. Baumann et Kast, en recherchant comment divers disulfones se comportaient dans l'organisme, arrivèrent à la conclusion que ces composés ont une action hypnotique d'autant plus énergique que leur fixité est plus grande et qu'ils contiennent plus d'éthyle. Toutefois Diehl a démontré que les sulfones, même en l'absence totale d'éthyle, jouissent cependant de propriétés hypnotiques.

Comme toutes les acétones ont une action hypnotique, on s'est également adressé à elles; on a notamment voulu utiliser l'acétophénone ou phénylméthylacétone pour provoquer le sommeil. Mais l'expérience clinique a montré que les acétones sont trop toxiques, tandis que la combinaison de l'hypnone avec le chloral donne lieu à un produit qui se transforme dans l'organisme et est dépourvu de propriétés hypnotiques (Tappeiner).

Je crois devoir relever encore une fois ici que l'effet hypnotique, tant qualitatif que quantitatif, dépend moins de la constitution (Fränkel distingue les hypnotiques en dérivés halogénés, en dérivés alkyliques: alcools, uréthanes, sulfones, et en aldéhydes ou acétones) et de la présence d'éthyle dans la molécule, que des propriétés physico-chimiques, qui trouvent leur expression dans le „coëfficient le partage" suivant lequel ces substances se combinent à l'eau et la graisse.

Le personnel qui compose le tableau de la troupe est suffisamment nombreux; mais la plupart des éléments qui le composent ne sont que des figurants, n'ayant qu'un rôle de remplissage ou un rôle décoratif, et dépourvus de toute utilité thérapeutique. Sans devancer le jugement définitif que porteront les thérapeutes au sujet des hypnotiques récents tels que l'hédonal et le dormiol, nous pouvons en toute sécurité considérer les substances qui composent les groupes I A, I C. II comme secondaires et nous borner à étudier, comme types d'hypnotiques susceptibles d'applications thérapeutiques, le *chloral* et le *sulfonal.*

Il est vrai que lorsque Cervello en 1883 recommanda le

paraldéhyde et vanta sa supériorité vis-à-vis du chloral, basée sur l'action minime qu'il exerce sur le coeur, on a pu croire qu'un grand avenir était réservé à cet hypnotique. Mais la gloire du paraldéhyde déclina rapidement, surtout à cause de son goût extrêmement désagréable, qui persiste plusieurs heures et même plusieurs jours après son emploi. Bientôt FROHNERet KRAFT-EBING publièrent des cas où le paraldéhyde avait donné lieu à des phénomènes délirants, à tel point qu'on a même pu parler d'un delirium tremens paraldéhydique (REINHOLD). Il est bien vrai que jamais ou très rarement on n'a observé d'intoxication mortelle à la suite de son emploi (DRAGE); que les symptômes résultant de l'emploi ou de l'abus prolongé de cet hypnotique (émaciation, pouls petit et mou, anorexie, flatulence, tremblement, confusion mentale, hallucinations, etc.) peuvent disparaître même après $2^1/_2$ mois d'existence (ESKINS); qu'à la longue le paraldéhyde exerce en quelque sorte une action antiseptique dans le canal intestinal (parce que, sous l'influence de l'administration interne de cette substance, les produits sulfoconjugués diminuent rapidement et finissent même par disparaître, de même que l'urobiline (RAIMANN); que certains auteurs recommandent encore le paraldéhyde comme un remède particulièrement actif contre l'asthme (MACKIE, Mc. GREGOR); malgré tout cela, il semble bien que cet hypnotique soit tombé en désuétude.

J'en dirai autant de *l'hydrate d'amylène*. La prédiction de SCHNEEGANS et de VON MERING, suivant laquelle l'hydrate d'amylène et s'imposeraient comme les meilleurs des hypnotiques, ne s'est pas réalisée. L'hydrate d'amylène rappelle l'alcool par plusieurs côtés (ainsi, il diminue l'élimination d'urée: HARNACK, PEISER), se montre très toxique chez le chien, chez le chat et chez l'homme (UMPFENBACH, ANKER, FRIEDLÄNDER), et ne se prête en aucune façon à l'usage hypodermique. Quant à sa réputation comme antiépileptique (WILDERMUTH, DREWS), elle n'est aucunement justifiée. BRACKMAN a préconisé en 1896 l'hydrate d'amylène contre le diabète insipide, mais comme hypnotique il semble avoir fait son temps.

J'en arrive donc au chloral:

F. c. β. 3. I L'HYDRATE DE CHLORAL: $C_2HCl_3O + H_2O = CCl_3 + CH(OH)_2$, l'hypnotique le plus anciennement connu, se présente sous forme de beaux cristaux, aisément solubles dans l'eau, doués de propriétés antiseptiques bien nettes et exerçant localement une action irritante. Le chloral possède un goût désagréable; appliqué sur la peau, il produit la vésication et peut par conséquent rendre des services comme caustique local. C'est en partie à cette irritation énergique qu'est due l'augmentation réflexe de la sécrétion salivaire, et probablement aussi l'augmentation considérable de la lymphe,

que Tschirwinsky a constatée après l'administration du chloral.

Le chloral détermine la coagulation de l'albumine. Pour ce qui concerne l'albumine musculaire, ce fait est contesté par Bierfreund qui, après injection de chloral dans les muscles pendant la vie, n'a pas constaté la rigidité provoquée par l'injection de chloroforme. Toutefois Heubel et Ranke ont démontré que l'affirmation de Bierfreund était inexacte. Le muscle cardiaque de la grenouille lui-même est amené à l'état de rigidité cadavérique par le chloral, bien que sous l'influence d'une transfusion sanguine cet état de rigidité puisse disparaître pour faire place de nouveau à l'état contractile. L'action du chloral sur les organismes élémentaires n'est pas aussi intense que celle du chloroforme; ainsi, dans la fermentation du sucre, le chloral n'est antiseptique qu'à un très faible degré (Biernacki). Le chloral pénètre à l'intérieur des globules rouges et peut amener leur destruction (Hedin), diminue l'action électromotrice de la muqueuse stomacale (Bohlen) et provoque une diminution notable des mouvements péristaltiques de l'estomac (Schütz). Mais son action s'exerce principalement sur le *cerveau*. A faible dose, il diminue la sensibilité tactile, de sorte que les deux pointes du compas de Weber doivent être écartées de plus en plus pour qu'elles soient perçues comme double contact (Kremer). La diminution de finesse du toucher se dissipe toutefois rapidement. Le chloral paralyse les mouvements de l'oeil (Guillery) et, avant que se produit la somnolence, diminue le travail produit dans l'épreuve de l'ergographe. Alors se produit le sommeil, le plus souvent sans excitation préalable. Parfois cependant, surtout quand la dose administrée est trop faible, le sommeil est précédé d'une violente excitation. Le sommeil chez l'homme comme chez l'animal est calme, naturel; les mouvements respiratoires diffèrent peu de ceux que l'on observe normalement dans le sommeil. La grande question, surtout discutée en France, concernant le point de savoir si le chloral est uniquement un hypnotique, ou bien s'il est également doué de propriétés anesthésiques, est une simple question de doses, ainsi que vous pouvez aisément le comprendre. Lorsqu'on administre d'emblée de fortes doses ou bien lorsqu'on injecte directement le chloral dans le veines (Richet), l'effet produit est de tout point identique à celui d'un anesthésique inhalatoire. Ainsi : la respiration se ralentit et devient en fin de compte tellement lente qu'elle menace de s'arrêter (Wood). L'expiration est plus facile (Boruttau); la température baisse d'une manière très notable (chez le cobaye elle descend à 22°,5 : Rumpf); les processus d'oxydation, notamment ceux dont la transformation du benzol en phénol permet d'apprécier l'intensité (Nencki), sont notablement ralentis; la teneur

du sang en substances réductrices augmente (OTTO); l'alcalinité du sang diminue (THOMAS); l'albumine est décomposée, et l'on constate que les produits ultimes sulfurés et azotés des échanges organiques sont augmentés, tandis que le chlore s'élimine en quantité relativement plus considérable. En un mot, tous les phénomènes de narcose et d'anesthésie profonde, de ralentissement des processus vitaux, qui s'observent sous l'influence de doses élevées de chloroforme et d'éther, se produisent également ici. En outre, la régulation de la température est à tel point compromise, que l'intensité de l'élimination d'acide carbonique est exactement proportionnelle au poids du corps, et que le rapport entre le poids du corps et la surface cutanée cesse d'exercer son influence sur les échanges organiques. Ce phénomène, étudié par RICHET exclusivement dans l'anesthésie chloralique, est probablement commun à tous les états anesthésiques. Quant à l'excitabilité réflexe, elle est diminuée à tel point que cette fonction du système nerveux central semble avoir complètement disparu.

Les mêmes phénomènes s'observent pour tous les hypnotiques vrais, tels que le sulfonal par exemple. Un sujet profondément anesthésié peut ressembler à un être privé de vie. C'est ainsi qu'un de mes aides me présente un jour, pour en faire l'autopsie, un lapin sur lequel on avait étudié la production de l'hématoporphyrinurie sous l'influence du sulfonal. L'animal paraissait bien mort: plus de respiration, plus de réflexes, paralysie absolue. Je sectionnai la peau sur la ligne médiane du sternum et j'ouvris le thorax sans léser aucun vaisseau; je vis alors devant moi le coeur qui battait parfaitement et je pus constater la reprise des mouvements respiratoires, après que j'eus retiré des gros vaisseaux une certaine quantité de sang. Durant toute l'opération, l'animal ne donna pas le moindre signe de douleur, et il ne se produisit pas l'ombre d'un mouvement réflexe.

On a beaucoup insisté sur *l'action angioplégique* du chloral. Il est incontestable que le chloral n'est pas seulement un angioplégique central mais encore un angioplégique périphérique. C'est toutefois à tort qu'on a considéré *l'action hypnotique* du chloral comme dépendant de la *richesse en sang du cerveau:* la dilatation vasculaire est bien plutôt l'effet que la cause. On a encore beaucoup redouté *l'action du chloral sur le coeur*. Comme pour le chloroforme, on s'est exagéré le danger. Lorsqu'un mammifère succombe à l'action du chloral, l'arrêt de la respiration se produit avant l'arrêt du coeur (ARLOING). Le résultat des expériences instituées chez la grenouille (HARNACK) et sur le coeur de mammifère isolé (HEDBOM), ne peut s'appliquer directement à l'homme. Sur le coeur isolé, le chloral semble exercer une action cardio-

plégique: les battements cardiaques deviennent moins fréquents et moins énergiques, et le coeur s'arrête en diastole; il est exceptionnel que l'action cardioplégique soit précédée d'un stade d'excitation. Toutefois pour que l'action du chloral sur le myocarde s'observe, il est nécessaire d'administrer des doses dont l'action dépressive sur la respiration et sur le centre des mouvements cardiaques est tellement intense, qu'elle suffit à elle seule pour déterminer la mort. Dans le *chloralisme aigu*, l'altération du myocarde ne joue donc en réalité aucun rôle, ou du moins celui-ci est-il très effacé. Les cas d'empoisonnement publiés semblent montrer que le danger du côté du coeur est bien plus sérieux dans les cas où le chloral est administré d'une façon prolongée que dans les cas d'intoxication aiguë. C'est ainsi que KOBERT dit que dans le chloralisme chronique la mort par arrêt brusque du coeur peut se produire à tout moment". Les cas dont j'ai lu la relation ne m'ont pas laissé cette impression. Dans le chloralisme chronique, on observe surtout les symptômes bien connus dont s'accompagnent toutes les intoxications chroniques: anorexie, troubles digestifs, pâleur, dyspnée, pouls petit et mou, prostration, troubles psychiques, etc., mais on ne constate pas de troubles cardiaques spéciaux. Si le coeur est atteint de dégénérescence graisseuse, la mort subite peut évidemment se produire; mais en parcourant la littérature, je n'ai pas vu signalé pareil accident comme fréquent. J'ajouterai que pendant plusieurs années — au moins durant 5 à 6 ans — j'ai administré le chloral tous les soirs à une de mes malades (une hystérique), sans avoir pu constater chez elle le moindre effet nuisible. La dose ingérée n'était jamais supérieure à 1,25 gr. — d'habitude elle était de $^1/_2$ ou 1 gr., mais l'administration du chloral était précédée d'une injection sous-cutanée de 10 mgr. de morphine, permettait (comme c'est le cas dans l'anesthésie par le chloroforme) d'obtenir le sommeil avec une dose bien inférieure à celle qu'il aurait fallu autrement. Le titre sous lequel ULINOSOSKI rapporte une relation du même genre: „Usage quotidien de l'hydrate de chloral durant 13 ans" démontre encore que le chloralisme chronique n'est pas aussi redoutable qu'on a voulu le dire. D'ailleurs dans ces dernières années les relations de cas d'intoxication aiguë et chronique par le chloral sont devenues fort rares, soit qu'on ait moins souvent recours au chloral, soit que les dangers auxquels expose cet hypnotique soient peu considérables.

L'analogie entre l'action du chloral et celle du chloroforme, qui résulte si clairement de tout ce que je vous ai déjà dit, est encore beaucoup plus frappante lorsqu'on met en parallèle l'anesthésie produite par *l'injection intraveineuse du chloral* et celle obtenue par

l'inhalation du chloroforme (Oré, Richet). Cependant ce n'est pas cette analogie qui a conduit à l'hypothèse que l'action du chloral est tout simplement l'action du chloroforme à l'état naissant. Nullement; la découverte des propriétés hypnotiques du chloral est la conséquence d'hypothèses parfaitement logiques.

Liebreich, ayant constaté que l'hydrate de chloral est décomposé in vitro par les alcalis caustiques et les carbonates alcalins avec production d'acide formique et de chloroforme, supposa que les liquides alcalins de l'organisme produiraient la même décomposition. Il vérifia cette hypothèse et put constater qu'elle était confirmée par les faits. Depuis plus de vingt ans, le chloral était resté relégué parmi les préparations chimiques, sans qu'on soupçonnât le parti qu'on pouvait en tirer et sans qu'on songeât à l'utiliser, quand Liebreich commença ses essais dans le but de vérifier son hypothèse. Le chloral est un excellent hypnotique; quant à l'hypothèse de Liebreich, elle fut reconnue totalement fausse. Grâce peut-être à ce que Liebreich appela en 1890 l'„espace mort" et qu'il invoqua comme une sorte de „Deus ex machina" pour interpréter des faits contradictoires, le chloral n'est pas décomposé dans l'organisme en dépit de la réaction alcaline des humeurs. Il subit une *hydrosynthèse*, *se transforme en alcool trichloréthylique* ($C_2HCl_3O + H_2O = C_2H_3Cl_3O_2$) et passe dans l'urine combiné presque en totalité *à l'acide glycuronique* (Musculus, von Mering, Külz). Le chloral se transforme ainsi en *acide trichloréthylglycuronique. L'urine qui contient l'acide urochloralique* dévie *à gauche la lumière polarisée*, et quand l'acide combiné s'est décomposé par *ébullition avec un acide dilué* ou par la putréfaction, l'urine *réduit* la liqueur cuprique tout comme si elle contenait de sucre et dévie à droite la *lumière polarisée.* Il est facile de se convaincre par l'épreuve de la fermentation que la substance réductrice dextrogyre est l'acide glycuronique et non le glycose. De même que l'urine normale renferme toujours des traces d'acide phénol-, indoxyl- scatoxylglycuronique (P. Mayer), de même que l'administration du camphre, du menthol, du thymol, du naphtol, fait apparaître dans l'urine de l'acide camphoro-, menthol- etc. glycuronique, de même l'urine, après ingestion de chloral, contient en quantité abondante un produit synthétique relativement aisé à reconnaître. Même pour le médecin praticien, il peut être très important de pouvoir déceler ce produit. J'en ai fait l'expérience il y a une dizaine d'années. Un matin je fus appelé en toute hâte par un de mes anciens élèves au lit d'un jeune malade qui paraissait agonisant. Ce jeune homme semblait la veille en parfaite santé; le matin, après avoir enfoncé la porte de sa chambre, on l'avait trouvé étendu sur son lit „perinde ac cadaver". Sur la table de nuit on

avait trouvé un billet par lequel il informait sa famille qu'il s'était suicidé parce qu'il était contrarié dans son amour. Le jeune malade était plongé dans une narcose extrêmement profonde. La peau était couverte de sueur froide, la respiration et le pouls étaient d'une lenteur extrême, la température était abaissée, la conscience et les mouvements réflexes étaient complètement abolis. On ne possédait aucune indication quant à la nature du poison. L'urine retirée au moyen de le sonde déviait à gauche la lumière polarisée et par incinération (par suite de la mise en liberté du chlore provenant de l'acide urochloralique) on obtenait une quantité totale de chlore de beaucoup supérieure à la quantité de chlorure contenue dans l'urine. L'urine renfermait donc une substance organique chlorée lévogyre. A peu près au même moment qu'au laboratoire on concluait que le malade avait pris du chloral (ou un poison analogue), on apprenait par une autre voie que le jeune homme, muni d'une ordonnance pour un membre de la fanille, avait fréquemment cherché chez le pharmacien du chloral et avait pu réunir ainsi une dose d'une vingtaine de grammes, qu'il avait absorbés par chagrin d'amour. Vous avez déjà compris que le drame finit d'une manière heureuse; dans la soirée le jeune homme s'éveilla de son profond sommeil et le mariage eut lieu.

La synthèse du chloral avec formation d'acide trichloréthylglycuronique doit être considérée en quelque sorte comme un processus de défense de l'organisme, le produit synthétique étant beaucoup moins toxique que la substance primitive (I, p. 121). La sensibilité individuelle des sujets à l'action du chloral est très variable. Tantôt une dose de 1 à 2 gr. suffit pour déterminer une intoxication mortelle, tantôt une dose de 20 à 30 gr. absorbée en une fois n'a d'autre effet que de provoquer un sommeil profond de 24 à 36 heures (Lexinstein), d'où le sujet sort pour ainsi dire en santé parfaite. Faut-il attribuer cette différence à ce que la quantité de chloral se transformant par synthèse dans l'organisme varie d'un sujet à l'autre? C'est ce qu'on ne saurait dire. L'élimination de l'acide urochloralique n'est pas irritante pour les reins: ce n'est qu'après l'injection de chloral dans le sang que l'on constate parfois la présence de sang dans l'urine et les symptômes d'une néphrite légère. Toutefois lorsque l'administration du chloral est continuée pendant longtemps, on observe, de même que pour le chloroforme, la dégénérescence graisseuse des l'épithélium des canalicules contournés, sous forme de fines gouttelettes de graisse, mais sans la moindre trace d'albuminurie (Cavazzani).

Il me reste à signaler que le chloral peut provoquer un exanthème, le *chloral-rash* des Anglais, lequel s'observe surtout dans les intoxications aiguës. Il peut se présenter sous forme d'érythème,

de papules, de purpura, parfois même sous forme d'urticaire et d'oedème de la face, et récidive avec une extrême facilité (GRILL, LEWIN).

Emploi thérapeutique. Le chloral est l'hypnotique le plus fidèle de notre arsenal thérapeutique, et c'est en même temps le moins dangereux, à la condition d'être dosé avec prudence. Indiqué dans toutes les formes *d'agrypnie* où l'insomnie n'est pas entretenue par des phénomènes douloureux, le chloral constitue un remède merveilleux dans *l'agrypnie dont s'accompagnent les délires d'inanition* se produisant à la suite de maladies infectieuses graves. Dans ces cas le malade qui pendant toute la durée de la maladie n'a pas fermé l'oeil, se trouve, peu de temps par ex. après la crise, dans un état qui inspire des craintes sérieuses pour ses facultés mentales. La température est devenue normale ou même subnormale, mais délires et hallucinations se succèdent, à tel point que l'on a beaucoup de peine à maintenir le malade au lit et que la famille anxieuse songe déjà à l'internement dans une maison de santé. En pareil cas le sommeil constitue le remède par excellence, et le médicament qui provoque le sommeil produit un effet merveilleux. Lorsqu'on administre l'hypnotique de manière que le sommeil suit rapidement son ingestion le patient s'éveille au bout d'un temps plus ou moins long complètement restauré. Je ne voudrais pas cependant conclure avec DUMONT à l'emploi systématique du chloral dans la fièvre typhoïde (tous les soirs). Dans les cas *d'éclampsie*, de *délirium tremens*, *d'agrypnie sénile*, le chloral est également indiqué (AUFRECHT, LANCEREAUX) et il trouve surtout son application dans le *tétanos traumatique* (CROFT, GUSSENBAUER, POULET), dans la *toux spasmodique* (LOREY), bref dans tous les états morbides s'accompagnant de phénomènes spasmodiques. BENNET et surtout HUSEMANN se sont donné beaucoup de peine pour rechercher si le chloral a une action antagoniste vis-à-vis des poisons convulsivants, et si cet antagonisme est réciproque. Les recherches expérimentales ont démontré la réalité d'un pareil antagonisme entre le chloral et certains poisons convulsivants. *L'action antagoniste du chloral* est surtout bien nette *vis-à-vis de la strychnine*, parce que le chloral met hors de fonction diverses voies nerveuses, par lesquelles les excitations peuvent arriver à la moelle et aux centres moteurs. La strychnine a une action moins énergique dans l'intoxication par le chloral, que ce dernier dans l'empoisonnement par la strychnine (v. RENTERGHEM). Néanmoins on ne saurait trop conseiller, dans l'intoxication par le chloral, d'injecter sous le peau une certaine dose de strychnine, sans préjudice du lavage de l'estomac, de l'administration du café et de l'emploi externe de la chaleur, indiqués en pareil cas (A ce propos, je signelerai que

Brunton a pu maintenir en vie des animaux auxquels il avait administré une dose mortelle de chloral, en élévant la température du milieu ambiant; toutefois Hess et Luchsinger pensent que l'effet obtenu dépend davantage de particularités individuelles que des mesures prises pour empêcher le refroidissement). Vis-à-vis des poisons convulsivants comme la brucine, la thébaïne, le chloral agit comme dans l'intoxication par la strychnine; il constitue également un contrepoison énergique dans l'empoisonnement par la santonine. Par contre, vis-à-vis du camphre, des composés ammoniacaux, des huiles éthérées, du nitrite d'amyle, de l'atropine, du calabar, de la codéine, du chlorure de baryum et de l'acide phénique, l'action antagoniste de l'hydrate de chloral n'est pas nette et n'est pas susceptible d'applications pratiques. Parmi les autres états morbides où le chloral est indiqué, je signalerai encore les *névroses de l'estomac* (Ewald, Rosenberg), le *mal de mer*, *l'hémoptysie* (dans ce cas, une dose de 1 à 2 gr. administrée en lavement produirait un excellent effet). Mais je n'hésite pas à déconseiller l'emploi assez répandu du chloral comme analgésique en cas de coliques ou de névralgies intenses. Les opiacés et la morphine trouvent ici bien plus leur indication.

Le chloral est également recommandé pour *l'usage externe*. Par applications externes, je n'entends ni les lavements du chloral, ni l'injection sous-cutanée ou intraveineuse du chloral dans le but d'obtenir un effet hypnotique. Je fais allusion à l'emploi du chloral comme irritant et comme caustique cutané, par ex. dans *l'alopécie* (3 gr. pour 30 gr. de glycérine), dans le traitement du *chancre mou* (hydrate de chloral 5, camphre 3, glycérine 25, Cavazzani), dans *l'eczéma*.

Mode d'administration et dosage. Le chloral s'administre le mieux à *l'intérieur*, sous forme de mixture, dans laquelle on introduit un correctif, pour dissimuler le goût désagréable du médicament. L'émulsion d'amandes et une solution concentrée de sucre (sirop simple) conviennent le mieux dans ce but. A l'occasion pareille mixture peut être administrée en lavement. Quant à l'injection sous-cutanée ou intraveineuse de chloral, j'estime qu'elle doit être réservée pour les recherches de laboratoire et qu'on ne doit jamais y recourir au lit du malade. Lorsqu'on administre le chloral comme hypnotique, on donne à court intervalle (10 minutes à un quart d'heure) des doses assez fortes ($^3/_4$ à 1 gr.), jusqu'à ce que le sommeil soit obtenu. Chez l'adulte je me sers à cet effet d'une mixture à $5^0/_0$. Très souvent le malade s'endort après avoir pris quelques cuillerées, et jamais je n'ai dû dépasser la dose de 5 gr. pour obtenir l'effet désiré. Cependant dans les psychoses, le délire des buveurs, des doses plus fortes peuvent être nécessaires et dans ces cas on

peut en toute sécurité continuer l'administration du chloral à la même dose tous les quarts d'heure jusqu'à ce que le sommeil soit obtenu. Une injection préalable de morphine favorise parfois d'une façon remarquable la production de l'effet hypnotique. Notre pharmacopée indique comme doses maximales 2 gr. par prise et 6 gr. par jour. Quand on ne cherche pas à obtenir l'effet hypnotique, on administre le chloral à la dose de $^1/_4$ à 1 gr., répétée 5 à 6 fois par jour, en laissant entre les prises un intervalle de quelques heures.

Vous savez déjà, mais je saisis l'occasion pour vous le rappeler, que l'adjonction d'une faible dose de chloral renforce considérablement l'action diurétique de la caféine. PIROCCHI a constaté récemment que cette action spéciale du chloral n'existe que pour la caféine et l'arbutine, tandis qu'elle ne se manifeste ni pour le nitrate de soude, ni pour la diurétine.

Sur votre ordonnance, vous écrirez: Hydrate de chloral sans abréviation, afin d'éviter la confusion avec chlor. hydr. (chloretum hydrargyricum ou hydrargyrum chloratum), qui s'est produite un jour dans une localité de la Russie orientale.

Je n'ai pas l'intention de m'arrêter au *butyl- ou crotonchloral*, recommandé comme *succédané* du chloral. La valeur pratique de cette substance est négligeable, mais au point de vue théorique il a présenté un certain intérêt à l'époque où l'hypothèse de LIEBREICH, relative à la formation de chloroforme aux dépens du chloral, n'était pas encore définitivement condamnée. On peut, en effet, considérer comme un nouvel argument contre cette hypothèse (v. MERING), l'inactivité de l'acide trichlorcrotonique (qui par addition de carbonate sodique donne le dichlorallyl, de même que l'acide trichloracétique, par addition de carbonate sodique, donne le chloral). J'en dirai autant de tous les corps compris dans la liste E. Ainsi tout d'abord les *chloraloses*, qui sont douées de la propriété remarquable de provoquer la cécité psychique, de supprimer entièrement la sensibilité à la douleur et par contre de laisser intacte la sensibilité vis-à-vis des irritants mécaniques, tandis qu' elles sont sans influence aucune sur l'excitabilité réflexe, la pression sanguine, les réflexes vasomoteurs, ainsi que sur la digestion (CH. RICHET, HANRION, MOSSO, d'AMORE), Au point de vue thérapeutique elles ont peu de valeur et sont dangereuses (MARANDON DE MONTYEL, CHOUPPE, MARAGLIANO, HERZEN, BARDET, RENDU, FLEMMING); elles constituent, suivant TOUVENANT, „des médicaments difficiles à administrer et dangereux" bien qu'on les ait préconisées contre les sueurs nocturnes des phtisiques (SACAZE). Ensuite le *dormiol*, la combinaison de chloral dont l'introduction dans la thérapeutique est la plus récente et au sujet de laquelle,

malgré la recommandation de PETERS, SCHULTZE, MELTZER, FUCHS et d'autres, nous n'avons pas encore d'expériences suffisamment précises. Parmi les combinaisons obtenues par l'addition du chloral et de H_3N: la chloralimide, la chloralammonium et la chloralformamide, cette dernière surtout a pendant quelque temps joui d'une certaine faveur sous le nom de chloralamide, principalement parce qu'on la croyait inoffensive ou très peu nuisible pour le coeur (HOBART, v. MERING et ZUNTZ, HAGEN et HÜFLER, GORDON); mais bientôt on dut modifier cette manière de voir, l'expérience ayant démontré que la chloralamide a une action manifeste sur le coeur (LANGGAARD, MALACHOWSKI, CHAPIN). Depuis lors on a acquis la conviction que la chloralamide n'est pas moins nuisible pour le coeur que le chloral, et que là où le chloral n'agit pas, elle reste également sans action (MAIRET et BOSC, ROBINSON et d'autres). La chloral-antipyrine ou les chloral-antipyrines (en effet, on en connait deux), que l'on désigne également sous le nom *d'hypnal* (BÉHAL et CHOAY) ont été accueillies avec faveur, mais malgré la recommandation de FILEHNE, BARDET, SCHMIDT, FRAENKEL, HERZ, elles sont tombées dans l'oubli. Pourquoi . . . ? La chloraluréthane a été désignée par les uns sous le nom de *somnal* (MEMMI-UMPFENBACH); personne ne sait au juste de quelle propriété spéciale ce médicament jouit. Pour être complet, je citerai encore le *chinachloral* (MEYER), recommandé comme antiseptique, la *chloralcaféine* (III, 256), le *chloralcyanhydrate* (HERMES $CCl_3\left\langle{OH \atop CN}\right.$) (préconisé pour remplacer l'eau d'amandes amères et possédant à peu près la même action que l'ac. cyanhydrique), le *chloral-orthoforme*, le *chloral-menthol*, etc. Pour terminer j'insisterai encore sur les propriétés antiseptiques de l'hydrate de chloral et je vous rappellerai que les Anglais désignent sous le nom de chloralum un autre désinfectant, l'alun de chlore (?) (I, p. 410).

Et maintenant j'en arrive au *sulfonal*.

F. c. *β* 3. II. SULFONAL: MARANDON DE MONTYEL va évidemment trop loin lorsqu'il dit du sulfonal: „ce n'est pas un médicament, c'est un poison". Pareille accusation ne tient pas debout. A mon avis cependant le sulfonal a une action plus énergique et une toxicité plus grande que le chloral. Il est malaisé à doser et à manier. Nous ne connaissons pas encore suffisamment tous les dangers auxquels le sulfonal expose, et il semble que par son usage prolongé il puisse exercer une action cumulative.

Le disulfone, découvert en 1886 par BAUMANN et désigné par KAST sous le nom de sulfonal, est presque insoluble dans l'eau et difficilement soluble dans l'alcool et dans l'éther. Dans l'huile d'olive et l'huile d'amandes (principalement dans cette dernière) le

sulfonal se dissout avec une facilité relative, surtout sous l'action de la chaleur. Il fond à 125.5 bout à 300° C. Au point de vue chimique le sulfonal constitue donc une substance peu maniable, bien entendu si on le compare au chloral. Mais son coefficient de partage est de beaucoup supérieur à celui du chloral, et il est probable son action hypnotique intense dépend en grande partie de cette différence.

Si nous dressons un tableau indiquant d'une part la concentration moléculaire minima à laquelle le sulfonal (trional, tétronal) tue les têtards (?), d'autre part le coefficient de partage de ces substances, et si nous mettons en regard les chiffres correspondants pour le chloral, nous constatons à l'évidence que le coefficient de partage est proportionnel à l'intensité de l'action hypnotique.

	Concentration moléculaire minima nécessaire pour obtenir un effet hypnotique.	C. graisse / C. eau.
Hydrate de chloral	0.020	0.22
Sulfonal	0.006	1.115
Trional	0.0018	4.458
Tétronal	0.0013	4.039

Les disulfones ont donc une action beaucoup plus énergique que le chloral, et leur coefficient de partage est également beaucoup plus élevé. Parmi les disulfones, le trional et le tétronal avec leur trois et quatre atomes éthyliques surpassent à ce point de vue le sulfonal avec ses deux atomes éthyliques, bien que le tétronal et le trional, contrairement à l'opinion de BAUMANN et KAST, puissent être mis à peu près sur le même rang.

L'action physiologique du sulfonal est à peu près identique à celle du chloral. Diminution d'acuité des perceptions sensorielles, motilité moindre des muscles oculaires, diminution et même abolition de l'excitabilité réflexe, sensation de fatigue, troubles de la motilité, difficulté de la parole, titubation, abaissement de la pression sanguine, diminution d'activité de l'action cardiaque, ralentissement de la respiration (l'arrêt de la respiration se produisant longtemps avant l'arrêt du coeur), abaissement de la température et ralentissement des échanges organiques à haute dose (ivresse et excitation quand les doses sont trop faibles), tous ces phénomènes s'observent aussi bien sous l'influence du sulfonal, que du chloral et caractérisent l'action aiguë du sulfonal, qui devient parfois une intoxication aiguë (KAST, RABBAS, SCHMEY, SCHAUMANN, SMITH, SCHOTTEN, KNOBLAUCH, RICHMOND, TRESILIAN, GREVER-BURNETT, HAHN). De même la production d'un exanthème est aussi fréquente avec le sulfonal qu'avec le chloral (WOLTERS). Aussi a-t-on eu plus d'une fois l'occasion d'observer un empoi-

sonnement aigu par le sulfonal par l'ingestion en une fois d'une dose élevée, mais jamais cette intoxication n'a été mortelle, bien que la dose absorbée fût colossale dans quelques cas. Un élève droguiste qui, dans un moment de désespoir, avait absorbé 100 gr. de sulfonal, fut privé de connaissance au bout de $^3/_4$ d'heure et dormit cinq jours consécutifs (NEISSER); il s'éveilla le 6e jour avec un exanthème et se rétablit complètement. Un ouvrier de la fabrique de RIEDEL absorba trois cuillerées à soupe de sulfonal et dormit 90 heures consécutives; à son réveil, il présenta quelques vertiges mais au bout de peu de temps fut complètement rétabli (KOBERT). Dans un cas relaté par HOPPE-SEYLER et RITTER, une dose de 50 gr. provoqua la mort d'un homme de 29 ans, après qu'il fut resté 70 heures sans connaissance. Dans le cas signalé par HIRSCH l'absorption, d'une dose unique de 25 gr. (par une femme de 28 ans) fut suivie de guérison complète, tandis que KNAGGS observa la mort après l'ingestion de 30 gr. de sulfonal.

A ce point de vue le sulfonal ne diffère pas du chloral, ou tout au moins la différence ne porte-t-elle que sur la dose, ce qui s'explique suffisamment par la grande solubilité du chloral dans l'eau et la solubilité très faible du sulfonal. D'autre part la sensibilité individuelle, dont le rôle est simportant pour tous les neurotiques, exerce également une influence très marquée sur l'action des hypnotiques. Ce qui est caractéristique pour le sulfonal, c'est l'intoxication qui s'observe quand on administre plus d'une dose de sulfonal dans un espace de temps déterminé (?). C'est ainsi que TRÉSILIAN en 1899 a relaté un cas d'intoxication grave par le sulfonal (mais qui se termina par la guérison) chez un sujet qui avait absorbé *deux* doses (1,2 gr. et 1 gr.) de cet hypnotique, à un intervalle de 24 heures. ROTTENBERG a observé également un cas d'empoisonnement grave chez un patient qui 6 jours de suite avait pris une dose de sulfonal variant de 2 à 4 gr. Lorsqu'un médicament est relativement bien toléré quand on administre *une dose unique élevée*, et que par contre *des doses faibles répétées pendant* un temps plus ou moins long sont mal tolérées, comme cela s'observe pour le sulfonal, on arrive forcément à la conclusion que le médicament employé s'accumule lentement dans l'organisme et s'élimine fort lentement. Le sulfonal s'élimine en partie sous forme d'acide sulfo-éthylique (SMITH), en partie comme tel, mais son élimination est très lente. Le danger de l'administration répétée du sulfonal réside par conséquent tout d'abord dans l'accumulation des doses, ainsi que GOLDSTEIN en avait déjà fait la remarque. Un deuxième danger est constitué par l'hématoporphyrinurie ou, plus exactement est annoncé par l'apparition d'hématoporphyrine dans l'urine. On a tout d'abord essayé d'expliquer ce

phénomène par une action spéciale du sulfonal sur le sang et sur les érythrocytes, *mais cette action n'existe pas*. Quand le sulfonal est administré à doses modérées, on ne constate pas la moindre diminution de l'alcalinité du sang (Mayser), bien que De Buck et Van der Linden aient cru devoir attribuer à cette cause l'action hypnotique du sulfonal. Dans l'intoxication par le sulfonal on ne trouve presque jamais mentionnée la présence de sang ou d'albumine dans l'urine. L'hématoporphyrinurie par elle-même n'offre aucun caractère de gravité. L'hématoporphyrine est pour ainsi dire un élément constituant normal de la bile. Elle apparaît dans l'urine chez l'homme à l'état de santé après l'ingestion d'aliments contenant soit de la chlorophylle, soit de l'hémoglobine; dans certaines maladies, telles que les coliques saturnines, les maladies du foie (principalement celles qui s'accompagnent d'ictère), et dans la constipation, l'hématoporphyrine se trouve dans l'urine en quantité assez abondante (Keyzer, Nakari). Dans un cas elle existait dans l'urine en quantité vraiment considérable, sans que le sujet présentât des troubles morbides de quelque gravité (Nebelthau). Cependant, en règle générale, la présence d'une quantité abondante d'hématoporphyrine dans l'urine est l'indice d'un empoisonnement par le sulfonal (trional, tétronal). C'est en 1889 que je me trouvai pour la première fois en présence d'une pareille urine de coloration rouge foncé, rappelant celle du vin de Porto. Elle me fut apportée par mon ancien élève Van der Meij, mon collègue à cette époque, et provenait d'une dame très nerveuse qui avait absorbé les dernières nuits de petites doses de sulfonal. Certaines propriétés de l'hématoporphyrine contenue en quantité abondante dans cette urine, où sa présence pouvait être immédiatement reconnue, me firent hésiter à identifier cette substance colorante si rare avec l'hématoporphyrine vraie de Nencki. Je n'osais pas davantage admettre une relation causale entre l'hématoporphyrinurie et l'usage du sulfonal, parce que, malgré la suppression de l'hypnotique, l'hématoporphyrine persistait dans l'urine. Salkowski qui en 1891 eut l'occasion d'étudier trois cas de ce genre, a montré que mon hésitation n'était pas justifiée. Hammarsten et lui ont démontré d'une façon péremptoire que la matière colorante, apparaissant parfois dans l'urine après l'administration du sulfonal, est identique à l'hématoporphyrine. Quant à la relation causale entre l'intoxication par le sulfonal et l'hématoporphyrinurie, elle est devenue de plus en plus évidente par l'observation de nombreux cas analogues (Garrod, Schaffer), d'autant plus que chez certains patients l'hématoporphyrinurie disparaît quand on cesse l'administration du sulfonal, pour reparaître quand on reprend l'usage de cet hypnotique.

Si l'hématoporphyrinurie par elle-même ne constitue pas un signe de mauvais augure, elle doit cependant être tenue pour *un indice grave*, quand elle se montre *au cours de l'intoxication par le sulfonal.* Sur 20 cas où l'hématoporphyrinurie apparaît après l'administration du sulfonal, la mort survint dans 14 (70°/₀). Quand la guérison se produit, l'hématoporphyrinurie persiste longtemps après l'usage du sulfonal; on peut encore l'observer un an après et même plus longtemps encore, ainsi que le Dr. WIJNHOFF, entre autres, l'a constaté chez un de ses patients. En 1894, je crus être sur la voie de l'interprétation pathogénique de l'hématoporphyrinurie, lorsque je pensai pouvoir attribuer le phénomène à des hémorragies se produisant au niveau de la muqueuse intestinale. Je crus reconnaître dans ces foyers hémorragiques de l'hématoporphyrine et j'en conclus que la présence exceptionnelle de cette substance dans l'urine était due à la résorption du sang épanché au niveau de la muqueuse intestinale et transformé en hématoporphyrine. L'interprétation n'est pas aussi simple que je me le figurais alors. Tout d'abord la présence de cette matière colorante dans l'urine n'est pas aussi exceptionnelle que je le croyais, puisqu'on la rencontre chez l'homme sain dans 93°/₀ des cas, et chez les malades dans 73°/₀ des cas (KEYSER). Ensuite l'hématoporphyrine se rencontre normalement dans la bile (BRAND), bien qu'en quantité fort minime. En troisième lieu, mes observations au sujet de la formation de l'hématoporphyrine aux dépens du sang épanché au niveau de la muqueuse stomacale, de même que celles par lesquelles je crus avoir obtenu cette substance en chauffant à l'étuve du sang additionné de sulfonal, n'ont pas été confirmées (KAST et WEISS). En quatrième lieu, j'ai pu me convaincre que chez le lapin l'hématoporphyrinurie expérimentale, consécutive à l'administration du sulfonal, ne se produit pas si l'on administre cet hypnotique en suspension dans un liquide mucilagineux et émollient (lait mélangé de farine?), et que dans ces conditions on ne constate pas d'hémorragies au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, tandis que l'hématoporphyrinurie et les hémorragies, *sont au contraire très nettes* lorsqu'on introduit dans l'estomac le sulfonal en solution (dans l'huile). L'apparition d'hématoporphyrine dans l'urine chez l'homme dépend également, à mon avis, de plusieurs facteurs. Il est probable que les hémorragies du canal gastro-intestinal constituent toujours un symptôme primaire (en effet, dans les cas de HOPPE-SEYLER, PERÇY SMITH et POLLITZER on les a constatées). Leur production dépend des substances contenues dans le tractus intestinal en même temps que le sulfonal. Quand des hémorragies existent, elles ne donneront lieu au phénomène de l'hématoporphyrinurie que lorsque la sécrétion biliaire

ou la péristaltique intestinale laissent à désirer, ou bien lorsque la teneur de la bile en hématoporphyrine est considérablement augmentée. Pourquoi ces conditions sont bien plus souvent remplies chez la femme que chez l'homme (les 20 cas signalés plus haut se rapportent à des femmes, tandis que chez l'homme l'hématoporphyrinurie s'observe rarement dans l'intoxication par le sulfonal), c'est là un point qui reste encore obscur. Je puis évidemment attribuer une influence à divers facteurs secondaires, tels que la pression exercée par le corset sur le foie, la constipation, l'excrétion insuffisante de la bile, qui s'observent si fréquemment chez la femme, mais jusqu'ici une explication satisfaisante de ce fait nous fait défaut. En outre un autre point reste tout aussi énigmatique : pourquoi, en effet, ces phénomènes s'observent-ils exclusivement avec les sulfones (le trional et le tétronal ne le cèdent pas au sulfonal sous ce rapport), tandis qu'ils font défaut avec d'autres substances irritantes dont la solubilité dans l'eau est faible ou nulle ? Voilà un champ d'exploration ouvert à de nouvelles recherches.

Emploi thérapeutique. Le sulfonal n'a pas seulement été recommandé comme hypnotique, avec les mêmes indications que le chloral, mais encore comme sédatif dans la chorée (JEFFRIES), comme antihydrotique contre les sueurs des phtisiques (BOTTRICH, VILETTI), comme altérant dans le diabète sucré (CASSARELLI). Je ne puis appuyer ces recommandations ; car indépendamment du fait qu'elles sont peu rationnelles, le sulfonal, outre des éruptions cutanées, produit toute une série d'effets sécondaires désagréables : fatigue (SCHOTTEN), troubles de la motilité, difficulté à parler (KNOBLAUCH), et, de même que le chloral et tous les autres hypnotiques, ne doit pas être administré en cas d'affection cardiaque, d'asthme cardiaque, d'angine de poitrine. Mais le sulfonal convient dans l'espèce moins que tout autre hypnotique. Il produit la narcose la plus profonde et les effets secondaires auxquels il donne lieu sont plus marqués qu'avec tout autre hypnotique. A la condition d'une individualisation satisfaisante et d'une dosage prudent, le sulfonal mérite certainement de prendre rang à côté du chloral, lorsqu'il s'agit d'obtenir une seule fois un effet hypnotique ; par contre on ne saurait assez déconseiller son administration répétée à faible dose. Il est bien vrai que l'action cumulative ne se manifeste souvent qu'après des mois ou des années, mais parfois elle se produit déjà au bout de quelques jours, d'une semaine, etc. D'ailleurs l'hématoporphyrinurie n'est pas toujours le premier indice de son action nuisible sur l'organisme. Dans quelques cas ce phénomène — la coloration rouge porto des urines — se produit si tardivement qu'en cessant l'administration du sulfonal on ne parvient plus à empêcher une issue fatale. Aussi longtemps que l'éti-

ologie et la pathogénie de l'intoxication par le sulfonal et de l'hématoporphyrinurie dont cette intoxication s'accompagne ne sont pas mieux connues, il nous est interdit de recourir au sulfonal pour un usage prolongé, et même à dose unique, administrée en une fois, nous ne l'employerons que rarement. Nous avons en effet dans le chloral un excellent hypnotique, beaucoup plus maniable et d'action beaucoup moins intense.

Mode d'administration. Par suite de son insolubilité complète dans l'eau, le sulfonal ne se prête qu'à l'administration en cachets ou en tablettes. En vertu de cette même insolubilité, l'action hypnotique ne se manifeste pas aussi rapidement qu'avec le chloral, mais seulement au bout de 2 ou 3 heures, et l'on est plus ou moins dans l'incertitude quant à la dose qu'il convient d'administre pour obtenir l'effet hypnotique. On donnera donc 250 mgr. toutes les demi-heures et on cessera l'administration aussitôt que l'action hypnotique se manifeste; on donnera donc au besoin 5 ou 6 doses, en continuant jusqu'à ce que le malade s'endorme. Si l'on procède autrement on expose le sujet à une période d'excitation, etc., dont les inconvénients sont plus graves que ceux de l'insomnie. Les pharmacopées, qui mentionnent le sulfonal, ne s'accordent guère sur les doses maximales qu'il convient de ne pas dépasser. Les pharmacopées russe et suisse indiquent une dose exactement double de celle indiquée par la pharmacopée allemande et les autres pharmacopées, 2 gr. par prise, 4 gr. par jour. De même que pour le chloral, une injection sous-cutanée préalable de morphine favorise notablement le sommeil, de sorte que la dose de sulfonal nécessaire pour provoquer le sommeil est beaucoup plus faible qu'autrement.

F. c. β 1. III. TRIONAL, TÉTRONAL. Le trional et le tétronal ont été introduits dans la pratique comme succédanés du sulfonal. KAST, qui n'a pas fait le dénombrement des accidents produits par le sulfonal, mais qui s'est borné à apprécier leur gravité et est arrivé à la conclusion que cette gravité est assez faible, cherche un argument en „faveur de l'innocuité relative du sulfonal dans les résultats très favorables obtenus avec le trional. Le trional est plus facilement et plus complètement décomposé dans l'organisme que le sulfonal (MORRO), de sorte que les effets consécutifs et l'action cumulative font défaut. En cinq années on n'a signalé que 5 cas d'intoxication, qui tous se sont terminés favorablement, et ce nombre peut certainement encore être réduit si l'on administre le remède avec prudence". Ainsi s'exprimait KAST, mais l'expérience acquise pendant les dernières années du siècle passé a démontré que ses prévisions étaient optimistes, et que si l'on continue l'usage du trional pendant quelque temps, on observe les mêmes effets

cumulatifs qu'avec le sulfonal. Dans les cas relatés par Ruedy, Vogel, Geill, Reinicke, l'intoxication chronique par le trional donna lieu à l'hématoporphyrinurie et dans un cas de Ruedy l'empoisonnement eut une issue fatale. Les autres phénomènes accessoires désagréables que nous avons signalés pour le sulfonal: excitation, troubles moteurs (Kaempfer, Friedländer, Gierlich) s'observent avec le trional. Il est à peine nécessaire de mentionner que l'action physiologique du trional est identique à celle du sulfonal, qu'il abaisse la tension sanguine (Kronfeld), qu'il n'influe pas sur les échanges organiques à faible dose (Giesler), qu'il se dissout facilement dans l'huile (Pouchet), etc. Par son coefficient de partage (v. p. 557) et par ses trois atomes éthyliques, le trional a une action plus énergique que le sulfonal, mais par suite de son élimination plus rapide, il est moins toxique; de sorte qu'au point de vue pharmaco-thérapeutique le trional et le sulfonal peuvent être mis sur le même rang.

Emploi thérapeutique. Employé comme hypnotique (Barth et Rumpel, Egasse, Schaeffer, Goldmann, Schultze, Koester, von Mering), le trional a également été préconisé contre l'épilepsie (Weir-Mitschell et Boper), contre la coqueluche (Busdraghi). Je n'ai pas besoin de vous dire ce que je pense de ces applications thérapeutiques. Ce que j'ai dit à propos du sulfonal, je pourrais le répéter ici.

Mode d'administration et doses. Je n'oserais pas conseiller de donner plus de 250 – 500 mgr. par prise, renouvelée toutes les demi-heures, jusqu'à production de l'effet hypnotique. En indiquant ces doses, je suppose le trional administré en cachets ou en tablettes, et non pas sous forme d'émulsion. Comme émulsion on pourrait prescrire par ex.: trional 1 gr., huile d'amande 20 gr., sucre 8 gr., eau d'écorce d'orange 10 gr., eau de laurier-cerise 2 gr., gomme adragante, gomme arabique āā 200 mgr. Je n'oserais pas administrer cette émulsion en une seule fois, ainsi qu'on l'a recommandé, mais en 2 ou 3 fois. C'est qu'en effet le trional se trouvant en solution, une résorption plus rapide est possible.

Bien que le *tétronal* (p. 560) soit employé par quelques thérapeutes, je le considère comme un hypnotique que le médecin praticien peut négliger.

QUATRE-VINGT NEUVIÈME CONFÉRENCE.

Névrotiques encéphaliques déprimants. Narcotiques. Opium. Morphine.

Différence entre les narcotiques indifférents et basiques. Caractéristique des alcaloïdes narcotiques.

III. F. c. β. 2. Narcotiques. Prototype: *Opium. Alcaloïdes de l'opium. Morphine et sels.* Sort subi par la morphine dans l'organisme. Elimination par l'urine. Combinaison avec l'acide sulfurique? Transformation en oxydimorphine? Elimination par l'intestin. Destruction à l'intérieur de l'organisme.

Effet anesthésique local des sels de morphine. Effets généraux: 1°. effet de l'opium et de la morphine sur l'écorce cérébrale. *Effet calmant soporifique* sans détérioration manifeste des fonctions psychiques. *Diminution très manifeste de la douleur* et *substitution des sensations désagréables* par des représentations agréables; 2°. *Influence de la morphine ou de l'opium sur la respiration*, ne dépendant pas primitivement de la moelle allongée mais des centres cérébraux; 3°. *Action de l'opium ou de la morphine sur les mouvements intestinaux*, de nature principalement périphérique. Différence d'action de la morphine et de l'opium sur la péristaltique. Influence de l'opium, de la morphine, sur les glandes, comme agents convulsivants. Alcaloïdes convulsivants de l'opium. Action myotique de l'opium et de la morphine. Sensibilité modérée de la fonction cardiaque, de la fréquence du pouls, de la tension sanguine vis-à-vis de l'opium, de la morphine. Exanthème cutané produit par l'opium (morphine).

Empoisonnement par l'opium ou la morphine. Empoisonnement aigu par l'opium. Antagonisme entre la morphine et l'atropine. Fumeurs d'opium et opiophagie. Morphinisme et morphinomanie. Cure de la morphinomanie.

Depuis le berceau de la médecine les médicaments antidouloureux, sédatifs, calmants, portent le nom de narcotiques. Vous y trouvez des agents dont l'affinité chimique vis-à-vis des substances fondamentales, des éléments constitutifs du système nerveux central, n'est de loin pas aussi aisée à interpréter que celle des agents volatils, chimiquement indifférents vis-à-vis de la graisse, qui nous permet de comprendre si aisément l'influence fâcheuse que ces corps exercent sur le système nerveux. Les alcools, les anesthésiques inhalatoires, les hypnotiques, les mélanges de terpènes, de camphres et d'esters, que nous appelons essences, sont des remèdes relativement grossiers comparativement aux alcaloïdes narcotiques, dont nous allons parler à cette heure. La réaction

des animaux inférieurs et supérieurs, de certaines espèces animales, de certains individus vis-à-vis des narcotiques neutres volatils présente peu de différences au point de vue quantitatif et qualitatif, quand on la rapporte à une *unité* donnée de masse nerveuse. Toutefois l'action des narcotiques basiques, des alcaloïdes narcotiques, offre des différences si nombreuses et si caractéristiques pour les différentes espèces animales et les différents individus qu'il nous faut songer non pas à des processus simples, mais à des processus hautement complexes présentant un rapport intime avec la vie psychique, processus dont nos connaissances chimiques actuelles des neurones et des cellules ganglionnaires ne peuvent nous fournir l'explication. Il est plus que probable que les neurones entrent en contact avec des alcaloïdes dissociés, avec les cations alcaloïdiques; en effet la solution des sels alcaloïdaux en circulation est à tel point diluée qu'elle est quasi complètement décomposée en ses ions et qu'il peut s'opérer une combinaison de la base libre (III, 512) avec les lécithalbumines des cellules nerveuses. L'effet des alcaloïdes se produit lentement et disparaît aussi plus lentement que celui des anesthésiques, des remèdes hypnotisants indifférents. S'il se produit donc des combinaisons entre les alcaloïdes et les protéines des cellules nerveuses, leur formation et leur scindage exigent beaucoup plus de temps que la solution des matières grasses dans les produits volatils indifférents. L'action des narcotiques vrais repose donc spécialement sur une série de propriétés individuelles, sur une production et une disparition lentes des transformations. D'ailleurs plusieurs sinon tous les alcaloïdes narcotiques présentent la circulation hémato-entérique propre aux métaux. L'alcaloïde s'élimine du sang par la muqueuse intestinale et s'absorbe à nouveau le long de cette voie d'élimination. On ne peut donc pas éviter ici l'effet tardif, et, si l'on veut faire disparaître tous les effets, il faut non seulement cesser l'administration, mais on doit aussi favoriser activement l'élimination des alcaloïdes qui circulent encore dans l'organisme. Il n'existe en outre pas de médicaments auxquels s'appliquent mieux les lois de la tolérance et de l'accoutumance.

Nous pouvons nous contenter provisoirement de ce signalement général des narcotiques. Depuis que la thérapeutique existe, ils appartiennent sous tous les cieux aux remèdes palliatifs indispensables, nous permettant de calmer des *douleurs*, de mitiger des convulsions, d'arrêter des processus *réflexes* qui s'accompagnent de mouvements exagérés (toux, vomissements, etc.) et produisent des sensations désagréables, de changer le *malaise psychique et l'angoisse* en euphorie psychique et de provoquer, tant par la voie indirecte que directe, un *sommeil* bienfaisant.

Le prototype de tous les alcaloïdes narcotiques, de tous les narcotiques basiques, est le suc laiteux (ὄπος) qui s'écoule des capsules de Papaver somniferum, des pavots (μήκων, κώδεια). Les vieux Indiens et les Egyptiens connaissaient ce suc, et Homère le décrit dans son Iliade comme le remède „capable de dissiper tout souvenir de chagrin". Le plus grand apôtre de l'opium en Europe est PARACELSE et c'est à ce remède héroïque qu'il doit une grande partie de sa réputation extraordinaire comme opérateur de merveilles Nous appellerons tout d'abord votre attention sur l'opium et ses alcaloïdes.

F. c. β. 2. *Opium et ses alcaloïdes.* On attribue l'action de l'opium surtout à la morphine, qui s'y trouve en proportion de 3 à 20°/₀. Ce n'est pas qu'on attache une minime importance aux 19 ou 20 alcaloïdes qu'on rencontre dans le suc desséché à côté de la morphine, combinés à l'acide méconique ou lactique, en même temps que des albumines, des résines, du sucre et de la gomme, mais c'est la teneur en morphine qui fait la valeur commerciale de l'opium et notre Pharmacopée exige que l'opium contienne au minimum 15°/₀ de morphine. On connaît donc l'opium à sa teneur en morphine. On ne tient de loin pas autant compte des autres alcaloïdes de l'opium que de la morphine. Entretemps on a établi de plus en plus clairement la formule chimique de structure de quelques-uns de ces alcaloïdes de l'opium. La papavérine, la narcotine, la narcéine parurent indubitablement être des *dérivés de l'isoquinoline.* La papavérine est la tétraméthoxybenzyl-α-isoquinoline. La narcotine et la narcéine sont des dérivés semblables, qui sont très étroitement apparentés avec l'hydrocotarnine et les alcaloïdes de l'hydrastis. La morphine, la codéine, la thébaïne ont des rapports très étroits entre elles; la *codéine est de la méthyl* — et *la thébaine de la méthyloxyéthylmorphine*; les trois sont des dérivés du phénanthrène, et VAHLEN a récemment nommé l'oxamidophénanthrène morphigénine, parce qu'il considère le système $C^{14} H N^{9}$ comme le principe de l'activité physiologique de la morphine. On ne connaît d'aucun autre alcaloïde de l'opium autant de particularités que de la morphine et c'est pour ce motif que nous étudions la morphine avant l'opium.

La *morphine* est insoluble, tandis que les sels de morphine sont au contraire rangés parmi les sels les plus solubles. Le sel officinal de notre Pharmacopée est le *chlorhydrate de morphine.* Le sort que subit la morphine dans l'organisme des animaux et de l'homme est insuffisamment connu. S'élimine-t-elle comme telle? La plupart des auteurs estiment *l'élimination par les reins* comme *très faible.* D'autres au contraire donnent à cette élimination une importance telle (SCHNEIDER) qu'on peut confondre par un examen d'urine

les morphinistes qui prétendent ne plus user de morphine. Il est parfaitement possible que la morphine passe dans l'urine sous forme de sulfate éthéré (STOLNIKOW); mais l'existence, au contraire, dans l'urine de déhydromorphine ou oxydimorphine (DONATH, MARQUIS) après l'emploi de la morphine est très invraisemblable. Au reste la proportion de morphine dans l'urine est trop minime pour ne pas admettre que cet alcaloïde subit encore un autre sort dans l'organisme. Se détruit-il? ou s'élimine-t-il par d'autres voies? Déjà en 1875 LANDSBERG émit l'hypothèse que *la morphine se décomposerait dans l'organisme*, et tout récemment encore FAUST, s'appuyant sur des dosages quantitatifs de la morphine renfermée dans les fèces, défendit la même manière de voir et attribua l'accoutumance à la morphine à la décomposition de cet alcaloïde. Mais il a simplement prouvé qu'en cas d'usage prolongé l'élimination de la morphine comme telle diminue progressivement et finit par s'arrêter. *Cette élimination s'opère principalement par le canal intestinal.* C'est ce qu'enseignait déjà VOGT et ALT mit ce fait presqu' oublié plus en relief en démontrant nettement la présence de la morphine dans le contenu gastrique vomi après une injection sous-cutanée de morphine, et TAUBER renchérit encore sur la valeur de cette découverte en prouvant que chez le chien 70°/₀ de la morphine injectée sous la peau se retrouve dans les fèces. Or FAUST dans les cas d'usage prolongé vit ces 70°/₀ descendre à 45, 26, 19, 7°/₀ et même à O. Mais cela ne veut pas dire que vraîment ces animaux, chez qui l'élimination par les fèces menace de cesser ou cesse en vérité, ce qui prouverait en faveur d'une destruction (Zerstörung) de la morphine, périssent par intoxication morphinique. Il ne peut donc nullement chercher l'interprétation de l'accoutumance dans le pouvoir de l'organisme, s'exagérant sans cesse, de détruire la morphine. Si l'animal gagne de plus en plus le pouvoir de détruire la morphine, pourquoi donc succombe-t-il sous l'influence d'une plus forte dose de morphine? Et résulte-t-il de la cessation de l'élimination que la morphine non éliminée est devenue inactive ou s'est décomposée? Aucunément. Elle peut par ex. s'être transformée en un autre dérivé azoté du phénanthrène produisant l'effet de la morphine, tout en n'étant plus décelable comme morphine. Une pareille décomposition s'accommoderait aussi parfaitement des faits réunis par FAUST, sans y ajouter une hypothèse qui n'est nullement applicable à l'accoutumance pour l'arsenic et l'alcool, parce que l'arsenic ne se *décompose en aucune façon ni ne se détruit* et que *l'alcool* au contraire se décompose dès le principe.

Malgré que nous sachions donc que la morphine s'élimine principalement par la muqueuse du tractus intestinal, malgré que

nous sachions que cette élimination débute déjà aux *glandes salivaires* (ROSENTHAL) et se continue sur tout le cours du tractus intestinal, réglant ainsi l'exagération de l'absorption et la réapparition de l'élimination, malgré que nous sachions que les reins participent fort peu à l'élimination de la morphine, alors qu'on rencontre cependant dans l'urine des acides glycuroniques (MARQUIS), malgré que certains auteurs, comme MARQUIS, admettent que l'élimination par le rein est à celle par l'intestin comme 5 est à 8, malgré qu'après usage de morphine on ne rencontre pas celle-ci dans le lait des nourrices (PINZANI), nous n'en connaissons pas moins d'une façon imparfaite les péripéties que la morphine subit dans l'organisme. En effet dès que nous voulons élucider le point de savoir si la morphine se rencontre *organodépositoirement dans différents organes*, nous nous trouvons acculés devant une nouvelle lutte d'opinions. LANDSBERG ne rencontre, après usage de morphine, celle-ci ni dans le foie ni dans le cerveau, et FAUST arrive à la même conclusion. MARQUIS, au contraire, trouve la morphine comme telle dans le foie, le rein, l'estomac et l'intestin, et sous forme de dérivé conjugué de morphine dans le cerveau, la moelle épinière et la rate. Il y a lieu de reprendre à nouveau et d'une façon complète l'étude de ce sujet chez la même espèce animale, dans les mêmes conditions extérieures et intérieures, et l'hypothèse de FAUST, qui attribue l'accoutumance de la morphine à sa destruction, se trouve, entre autres, en opposition directe avec l'observation faite par divers médecins, qui chez les nouveau-nés provenant de mères morphinomanes constatèrent des symptômes d'inanition morphinique, qu'on ne put conjurer par l'administration de la morphine (EULENBURG). Nous savons encore moins du sort subi par les autres alcaloïdes dans l'organisme que de celui de la morphine.

La première question à laquelle nous ayons à répondre est celle de savoir si *l'action analgésique de la morphine repose sur des influences périphériques*, en d'autres termes si la peau, les muqueuses, le tissu cellulaire sous-cutané se montrent sensibles vis-à-vis d'une solution de sels de morphine. Je n'oserais pas donner à cette question une réponse nettement négative. C'est comme si je croyais posséder un semblant de preuve dans le grand succès qu' obtiennent les solutions de morphine qu'on injecte à l'endroit douloureux même vis-à-vis du moindre succès obtenu par les injections faites en un autre endroit. La suggestion et l'effet irritant, qu'exerce ici un liquide préparé au moyen d'eau distillée, ne se trouvant pas à la température du corps et dissociant les fibres du tissu conjonctif (agents psychiques, chimiques, thermiques, mécaniques), jouent ici incontestablement un grand rôle. HULSMANN, KREMER, RUMPF,

sur la foi d'expériences et de raisonnements, rejettent toute influence périphérique, mais quand on scrute l'effet *anesthésique local* de la combinaison de la cocaïne avec la morphine ou la codéine utilisée par SCHLEICH (III, p. 456), l'expérience relative à l'acétylmorphine (BLOCH) et surtout relative à la benzylmorphine (*péronine* III, p. 416), recommandée en 1897 par BUFALINI comme un excellent anesthésique local, il devient difficile de dénier aux solutions de morphine (ou de codéine) tout effet anesthésique local. Néanmoins *le vrai point d'élection des alcaloïdes de l'opium se trouve de préférence dans les grands centres nerveux*, et avant tout dans les centres de l'écorce cérébrale, à tel point que l'effet local des sels de morphine (ou de codéine) est tout à fait négligeable.

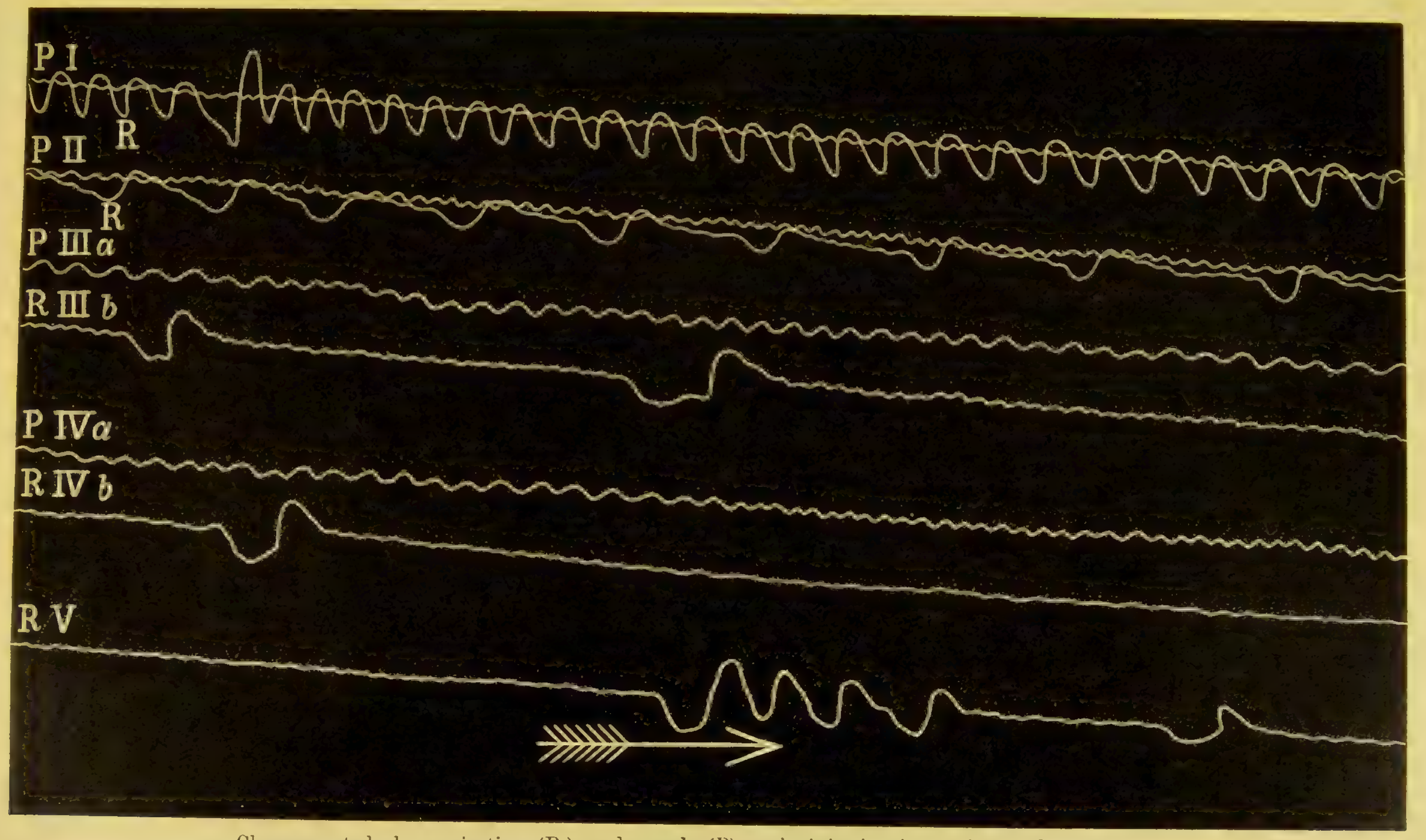
Les modifications fonctionnelles opérées dans l'écorce cérébrale sous l'influence de la morphine et de l'opium sont naturellement d'autant plus étendues et plus délicates que l'écorce cérébrale elle-même est plus finement différenciée. Au point de vue de la sensibilité à la morphine l'homme surpasse tous les autres êtres vivants et c'est tout juste l'effet analgésique, calmant, soporifique, qui se manifeste le premier en général chez l'homme et surpasse les autres effets. Toutefois il y a aussi dans la race humaine des individus qui, comme divers groupes animaux, subissent à peine de la dépression de l'écorce cérébrale sous l'influence de la morphine et de l'opium. L'exagération de l'irritabilité réflexe, qui est si manifeste chez les animaux ruminants, chez les cochons (HESS), et surtout chez les animaux sauvages (GUINARD, MILNE EDWARDS), qu'elle fait songer au tétanos, et qui se manifeste aussi chez la grenouille, surtout après 24 à 36 heures, par de fortes convulsions réflexes (WITKOWSKI), est chez eux le symptôme dominant. Il y en a d'autres qui par nature sont à tel point insensibles vis-à-vis de l'opium et de la morphine, qu'ils rappellent une grande classe d'animaux chez lesquels on admet une immunité pour cet alcaloïde (pigeons, poulets, têtards de grenouille, certains amphibiens). Chez ces animaux en effet il faut des concentrations relativement fortes pour produire dans leur organisme les modifications propres au produit. Ce furent les contractions toniques, notamment le trismus, qui se produisent de temps en temps chez l'homme, qui permirent entre autres à BROWN, d'opposer son „opium me hercle excitat" à l'„opium me hercle sedat" de SYDENHAM. On reconnaît aussitôt d'ailleurs à la façon dont l'effet calmant, soporifique, de l'opium et de la morphine se montre chez l'homme, *un élément qui ne repose pas exclusivement sur la dépression.* Je songe ici à l'élément de l'imagination, de la *fantaisie*, qui ne fait nullement les sauts brusques comme sous l'influence de l'atropine et de l'alcool, mais qui provoque des représentations calmes et tranquilles et qui nous donne quelque-

fois avant tout l'impression comme si l'individu était dédoublé et avait déplacé temporairement dans son état premier toutes les douleurs, toutes les sensations désagréables. Puis la *vitesse des processus psychiques* n'est en général que médiocrement atteinte par l'empoisonnement par l'opium et la morphine. EXNER ne put pas au moyen du neuramibomètre constater la ralentissement de la réaction physiologique sous l'influence de la morphine. DIETL et VINTSCHGAU prétendent qu'une injection sous-cutanée de morphine fait très rapidement augmenter la durée du temps de réaction, mais que cet effet se dissipe aussi très rapidement. De tous ces faits on conclut généralement à une irritation de certains centres cérébraux sous l'influence de l'opium et de la morphine. Mais on ne possède pas de preuves palpables de ce fait, et l'on ne peut donc pas perdre de vue que, d'après GUILLERY, sous l'influence de la morphine *la disposition des muscles de l'oeil à fusionner leurs mouvements* augmente et dure longtemps sans conduire à la paralysie. Au contraire, dans les expériences de KREMER *les sens de tact et de localisation* s'émoussent très sensiblement sous l'influence de la morphine, mais il faut noter que les symptômes d'empoisonnement, comme le vomissement, etc., sont beaucoup plus intenses dans ses essais que dans ceux d'autres expérimentateurs. CANTANI range à juste titre l'opium et la morphine dans le groupe des *narcotiques provoquant l'ivresse.* Mais l'ivresse par la morphine et l'opium est tout autre que celle produite par l'alcool, le chloroforme, etc. Dans l'ivresse par l'alcool et le chloroforme les centres de contrôle et d'inhibition subissent une paralysie aiguë, l'équilibre est rompu; des mouvements violents, non motivés, des représentations mentales se succèdent avec rapidité, l'agitation et le trouble dans toute la sphère motrice ne conduisent que trop souvent l'homme ivre par les boissons fortes aux disputes, aux luttes et même au meurtre, à l'homicide. Au contraire, dans l'ivresse par la morphine ou plutôt par l'opium on observe la tranquillité de l'oriental, qui considère la brusquerie comme diabolique et le repos comme divin. Si l'on fait rarement mention dans nos Tropiques d'un „amokmaker", les opiophages et fumeurs d'opium se donnent une ivresse, qui ne met nullement en branle le milieu ambiant. Leur ivresse se manifeste par une série d'idées agréablement contemplatives, souvent d'ordre sexuel, où ils se suffisent totalement à eux-mêmes. „The opiumeater is useless, not mischievous", dit BENJAMIN BRODIE (MONAT). Et cela ne doit pas étonner, car dès le début déjà de l'empoisonnement par l'opium ou la morphine *la volonté est abolie et les impulsions*, qui peuvent rendre l'homme ivre par les boissons fortes si dangereux pour son entourage, *sont endormies.* Ces effets décrits ci-dessus expliquent suffisam-

ment l'action antidouloureuse chez l'homme. Elle est avant tout la propriété de la morphine et de l'opium. Voilà notre conclusion à cette heure où des expériences décisives concernant l'affinité du cerveau pour les autres alcaloïdes de l'opium nous font encore pour ainsi dire entièrement défaut.

Je reviendrai encore lors de l'étude de l'opio- de la morphinomanie chronique sur les altérations que la fonction physiologique de l'écorce du cerveau humain peu subir de par l'opium et la morphine, mais je dois ici avant tout vous exposer *la sensibilité de la respiration vis-à-vis des narcotiques.* Je ne prétends pas par là sauter de l'écorce cérébrale et du cerveau sur la moelle allongée, c.-à-d. sur le centre respiratoire. Les diverses parties du cerveau s'endorment l'une après l'autre sous l'influence de la morphine et cessent de fonctionner, comme on peut si bien le démontrer, d'après Witkowski, chez la grenouille, chez laquelle le pouvoir de se mouvoir spontanément disparaît en premier lieu (paralysie des corps quadrijumeaux), puis le pouvoir de sauter (paralysie du cervelet) puis le pouvoir de passer facilement de la position dorsale à la position abdominale, qui est la position normale de cet animal, (paralysie de la moelle allongée). Il se passe incontestablement quelque chose d'analogue chez l'homme et les animaux supérieurs, et j'essayerai, en me basant sur ce que j'ai exposé plus haut (III, p. 448), *à rapporter le changement que subit la respiration par l'emploi de la morphine aux grands centres qui vont de l'écorce au centre de la respiration.* L'action de l'opium et de la morphine sur la respiration est au point de vue thérapeutique, à côté de l'action analgésique, la plus importante. La fréquence de la respiration diminue à un haut degré tandis que le volume et l'intensité de chaque mouvement respiratoire augmentent manifestement. La sensibilité des centres nerveux, qui dominent la fréquence de la respiration, etc. est notablement émoussée; certains excitants, comme l'accumulation d'acide carbonique (Loewy, Winternitz, Impens, etc.) perdent leur influence et l'arrêt respiratoire provoque la mort dans l'empoisonnement par les alcaloïdes de l'opium. Si l'on injecte par la voie intraveineuse chez le lapin l'opium et surtout la morphine, on ne peut méconnaître qu'il se produit une apnée temporaire. L'apnée est remplacée plus ou moins régulièrement par des périodes de respiration lente et profonde et la courbe respiratoire rappelle les traits caractéristiques du phénomène décrit par Cheyne et Stokes (Filehne et Kionka, Loewy). La figure XXVII vous offre un exemple d'une pareille courbe, dans laquelle un tambour inscripteur a noté la fréquence du pouls et de la respiration et où la tension sanguine fut également notée. Il résulte nettement de cette courbe, recueillie chez un lapin après injection de 75 mgr., une diminution notable

Fig. XXVII.



Changement de la respiration (R.) et du pouls (P) après injection intraveineuse de morphine.
Sur les courbes inscrites durant l'apnée (R III*b*, R IV*b*) on constate encore nettement les mouvements cardiaques.

de la fréquence respiratoire, une grande diminution de l'irritabilité des centres régulateurs de la respiration, qui amène des périodes d'apnée, sans que la fréquence du pouls diminue parallèlement, l'intensité de la contraction cardiaque s'abaisse et sans que la tension sanguine subisse de modification.

Et cependant les centres de la respiration, de la tension sanguine et des mouvements cardiaques siègent à proximité l'un de l'autre dans la moelle allongée. Pouvons nous donc placer dans la moelle allongée le centre d'action de la modificaton respiratoire produite par la morphine et ne doit on pas attribuer la dépression de ce centre si important pour la vie à une dépression irradiée partant des centres corticaux plutôt qu'au sang charriant la morphine avec lequel le centre médullaire lui-même entre en contact? En faisant remarquer que cet effet respiratoire, qu'on peut si bien utiliser en clinique, appartient à la morphine à un beaucoup plus haut-degré qu'à l'opium, j'aborde le troisième effet que nous avons signalé au point de vue pharmacothérapique, notamment l'effet sur la péristaltique intestinale.

L'opium constipe. Cette action constipante était déjà connue des anciens et a été mise particulièrement en relief par BOERHAAVE, SYDENHAM, ALEX. DE TRALLES. Aussi l'opium est il remède par excellence contre les diarrhées, surtout celles qui s'accompagnent de douleurs. Cette action, qui ne fait pas défaut à la morphine mais qui lui revient à un beaucoup moindre degré qu'à l'opium, dépend-elle aussi du système nerveux central? Ou dépend-elle d'une influence exercée sur le splanchnique, sur les ganglions d'AUERBACH, sur les muscles intestinaux, sur la muqueuse intestinale, c'est-à-dire qu'elle a une origine périphérique? NOTHNAGEL admettait une action irritante sur le splanchnique. Tout comme la digitale ralentit la fréquence du pouls par l'irritation du vague, ainsi l'opium par l'irritation du splanchnique ralentirait la péristaltique. La morphine agirait comme l'opium. D'autres expérimentateurs (POHL, SPITZER, VAMOSSY) ne purent admettre l'opinion de NOTHNAGEL. Ils constatèrent une irritabilité beaucoup plus faible et une sensibilité moindre de l'intestin après badigeonnage topique de la muqueuse intestinale avec l'opium ou la morphine comme tels; ils virent les mouvements péristaltiques énergiques de l'intestin, produits par du sang asphyxique, cesser après l'usage de la morphine, tant après application topique de ce produit qu'après administration interne (LEUBUSCHER, SPITZER); ils constatèrent en outre que dans ces conditions les mouvements péristaltiques exagérés par l'application locale de sels de sodium ou de potassium ou par l'application locale d'irritants sur la muqueuse intestinale s'amendaient ou cessaient. Ils arrivèrent ainsi à la conclusion que

l'action calmante de l'opium et de la morphine repose sur une influence périphérique exercée sur les appareils ganglionnaires de l'intestin, sur les muscles intestinaux, sur la muqueuse intestinale. Il *n'existe* pas dans ce cas de paralysie des muscles intestinaux, comme le prouva encore récemment PAL par des expériences où les mouvements péristaltiques furent inscrits par la méthode de LEGROS et ONIMUS. Au contraire! On pourait parler plutôt d'une exagération de la péristaltique, car chez l'animal normal sous l'influence de l'opium et de la morphine les contractions circulaires et longitudinales se contrebalancent parfaitement, et la progression lente du contenu intestinal, où le vague a perdu son influence, conduit à une sorte *d'état mitoyen actif. On ne peut donc pas écarter d'emblée l'action centrale, mais l'action périphérique prédomine.* Il faut l'attribuer en majeure partie à l'influence locale sur la muqueuse intestinale, et, comme la morphine sort du sang par la dite muqueuse, on peut la constater aussi dans l'injection sous-cutanée et intraveineuse. D'ailleurs l'absorption et l'élimination aisées des sels de morphine rend leur influence locale de courte durée et peu intense, tandis que *l'opium, qui est moins diffusible*, qui ne cède que lentement ses alcaloïdes, exerce une *influence beaucoup plus durable et plus intense.* En outre *tous les alcaloïdes renfermés dans l'opium peuvent faire valoir leur effet* et c'est en partie à cette combinaison d'effets qu'il faut attribuer le fait que le corps médical estime beaucoup plus efficace l'action calmante exercée par l'opium sur l'intestin que celle déterminée par la morphine.

Et que faut-il penser de l'action adénoplégique, dessicante, de la morphine et de l'opium? En ce qui concerne la morphine, la question est résolue pour le suc gastrique. Les expériences de HIRSCH et RIEGEL, faites sur la fistule gastrique de PAWLOW, ont prouvé la justesse de l'hypothèse déjà émise par KLEINE et aussi par RIEGEL sur le foi de leurs observations cliniques, d'après laquelle la morphine diminue bien pour un instant la sécrétion du suc gastrique mais exagère bientôt après la sécrétion de HCl. Quant à la sécrétion intestinale, il paraît aussi que la morphine n'exerce pas sur elle d'action dessicante, adénoplégique. Le même fait s'applique probablement à l'opium, malgré qu'on ne possède pas à ce sujet de données précises et qu'il soit possible que les glandes se conduisent autrement vis-à-vis de l'opium que de la morphine. Toutefois la diaphorèse, qu'on constate souvent *après l'emploi de l'opium*, ne paraît pas plaider en faveur de cette possibilité, tandis que d'autre part les observations de THOMPSON concernant *la réduction de la sécrétion urinaire par l'opium et la morphine* plaident à nouveau pour un effet dessicant. On le voit, l'action de l'opium et de la morphine sur les sécrétions est un sujet qui

demande à être encore une fois vigoureusement étudié et pour lequel il faut éviter de mettre sur une même ligne les expériences faites sur des animaux divers avec des concentrations variables.

A côté des trois appareils dont la sensibilité vis-à-vis de l'opium et de la morphine fournit si souvent au thérapeute l'occasion de faire une intervention palliative, symptomatique et curative, à côté des trois grands effets sur le cerveau, la respiration et les mouvements intestinaux, à côté des effets sur les appareils glandulaires, il nous faut un moment fixer notre attention sur les autres effets physiologiques, que la thérapeutique n'utilise pas ou ne peut pas utiliser. Et d'abord l'action convulsivante, qu'on n'observe qu' exceptionnellement chez l'homme après l'usage de l'opium, plus fréquemment après celui de la morphine, mais toujours alors à la fin de l'intoxication. Chez les mammifères, les oiseaux, les amphibiens, les convulsions, l'exagération de l'irritabilité réflexe de la moelle, les crampes tétaniques, occupent si constamment le premier rang qu'une action narcotique préalable ou parallèle ne paraît être qu'un préambule ou un avertissment et nullement l'action physiologique proprement dite. Et ce fait est encore beaucoup plus manifeste pour une série d'autres alcaloïdes de l'opium. En s'appuyant sur ses expériences chez le chien, Claude Bernard a divisé les alcaloïdes de l'opium en trois groupes; le groupe de la *morphine* où la narcose, effet primaire, dure relativement longtemps et où les convulsions ne sont que des effets tardifs et accessoires; le groupe de la *codéine*, où les effets narcotiques et convulsivants se contrebalancent sensiblement et où les convulsions surviennent plus rapidement que dans le groupe de la morphine, et enfin le groupe de la *thébaine*, où les effets narcotiques sont peu marqués ou nuls tandis que les effets tétaniques sont très intenses et présentent une rapidité d'apparition telle qu'on croirait avoir affaire à de la strychnine. Les alcaloïdes de l'opium pourraient donc se subdiviser en les groupes suivants:

Groupe de la

Morphine.	*Codéine.*	*Thébaine.*
Narcéine, Narcotine, Papavérine, Metamorphine, Cryptopine, Opianine.	Cotarnine, Hydrocotarnine, Porphyroxine.	Laudanine. Laudanosine.

Von Schroeder, qui institua une pareille série de recherches, ne distingue que deux groupes, le groupe de la *morphine*, qui comprend, outre la morphine, l'oxydimorphine, et le groupe de la *codéine*, auquel appartiennent la papavérine, la narcotine et la

thébaine, et où la thébaine est l'agent le plus tétanisant et où la codéine au point de vue de son pouvoir tétanisant, se place entre la papavérine et la narcotine.

Tous les auteurs sans exception placent la cause des convulsions tétaniques dans *la moelle épinière*, dont *l'irritabilité réflexe serait excessivement* exagérée. A mon avis on n'a pas donné la *preuve palpable de la justesse de cette manière de voir*. BARNES en effet vit survenir des convulsions semblables à celles produites par la picrotoxine sous l'empire des esters éthyliques et méthyliques de l'acide morphoxylacétique, dont l'origine chez le mammifère existe exclusivement dans le cerveau (crura cerebri). Ses observations exigent qu'on se demande si les convulsions produites par les alcaloïdes naturels de l'opium ne seraient pas chez la grenouille seule d'origine spinale et cérébrale, mais au contraire d'origine exclusivement cérébrale chez tous les autres mammifères. Quoiqu'il en soit, l'effet convulsivant ne comporte aucune application thérapeutique.

La thérapeutique ne peut pas tirer un parti plus grand de *l'effet myotique de l'opium et de la morphine*. Celui-ci est incontestablement d'origine centrale et s'accompagne chez certains individus d'un spasme de l'accommodation (v. GRAEFE). Il n'existe pas chez les animaux chez qui l'usage de l'opium et de la morphine provoque des convulsions énergiques. Ici le myosis fait place à de la mydriase (WITKOWSKI). Je ne trancherai pas le point de savoir si en effet le myosis repose sur une paralysie du centre oculo-pupillaire et du nerf sympathique, la mydriase au contraire sur une irritation de ces organes (KOBERT).

On doit regarder aussi comme naturellement inutilisables par la thérapeutique *l'abaissement de la température* et la *réduction des échanges organiques*, *la diminution ou même la suppression de la menstruation*, l'augmentation de l'appétit sexuel, qu'on a constatés après l'usage de l'opium et de la morphine. L'opium et la morphine possèdent aussi encore une *faible action vaso-dilatatrice*, mais celle-ci n'a de valeur pour la thérapeutique que pour autant qu'elle n'est pas assez prononcée pour servir de contre-indication à l'emploi de ces agents à doses médicinales dans les affections cardiaques, etc. Car, je le répète encore une fois, malgré qu'incontestablement l'opium et la morphine en concentrations toxiques puissent ralentir notablement le pouls et abaisser la tension sanguine, *il n'en est pas moins vrai que le coeur lui-même et les centres régulateurs des mouvements cardiaques*, *tout comme les muscles de parois vasculaires et les régulateurs du calibre des vaisseaux sont les parties de l'organisme les moins sensibles à l'action de l'opium et de la morphine*. Leur réaction ne se produit pas à des doses et des concentrations qui suffisent amplement à calmer la douleur, à produire de la somnolence,

à ralentir la respiration et à apaiser une péristaltique exagérée.

L'exanthème cutané, qui après l'usage de l'opium se produit quelquefois sous la forme d'une dermatite aiguë intense avec desquamation en larges plaques (LANZ), et le *prurit*, souvent si gênant, qui survient parfois après l'emploi de la morphine (sous-cutané ou buccal) appartiennent aussi aux phénomènes dont les praticiens ont à tenir compte.

Avant de passer à l'emploi thérapeutique de l'opium et de la morphine, je dois m'arrêter quelques instants aux fumeurs d'opium et à l'opiophagie, au morphinisme et à la morphinomanie. Mais avant cela je dois fixer votre attention sur *l'empoisonnement aigu par l'opium et la morphine.* Le diagnostic de cet empoisonnement paraît relativement facile, grâce à la narcose profonde, au myosis, à la respiration lente et irrégulière, à la peau presque toujours humide. Le vomissement non plus n'est pas rare. Dans les empoisonnements mortels on observe naturellement de l'abaissement de la température, du ralentissement des échanges organiques, de la faiblesse du pouls, quelquefois du ténesme urinaire. La conduite à tenir dans ces cas est, à mon avis, toute tracée. Il s'agit en tout premier bien d'éloigner le poison de l'estomac, s'il s'y trouvait encore, d'administrer ensuite de larges lavements pour favoriser l'élimination de la morphine par l'intestin, puis d'administrer des antidotes: café, caféine, alcool. On recommande aussi la strychnine (STADLER), puis la faradisation simultanée des deux phréniques (GORTON). Plus que pour d'autres remèdes on constate ici l'inanité de l'administration d'une dose toxique et mortelle. D'un côté on a vu 5 à 10 milligr. (inject. sous-cutanée) en solution $1^0/_0$ produire rapidement la mort, tandis que d'autre part une dose 100 fois plus grande se montra anodine.

On a recommandé comme antagoniste *contre l'empoisonnement par l'opium et la morphine* surtout la *belladone* et *l'atropine.* Ce ne fut pas seulement au 19e siècle (BINZ), mais déjà bien avant (PROSPER ALBINUS, 1870). Il semble en effet exister un antagonisme entre la modification fonctionnelle qui se produit dans le cerveau sous l'influence de la morphine et qui se manifeste par un sommeil insurmontable calme et parcouru de rêves agréables et l'empoisonnement atropinique, qui s'accompagne d'un délire sauvage, intense et souvent d'un troublement intense. La respiration aussi et la pupille réagissent vis-à-vis de l'atropine dans un sens opposé à la réaction à la morphine. On peut jusqu'à un certain degré dire la même chose du pouls et de la péristaltique. J'ai déjà à propos de l'atropine (III, 421) fait remarquer qu'il peut au fond à peine être question d'un vrai antagonisme entre la morphine et l'atropine, puisque les points d'action élec-

tive de l'atropine sont avant tout périphériques, tandis qu'ils sont surtout centraux pour la morphine. Aussi sont ce principalement des cas d'empoisonnement chez l'homme qui plaident en faveur des avantages de l'atropine dans l'empoisonnement par la morphine et vice-versa. Mais que prouvent ces cas, surtout que l'empoisonnement par l'atropine aussi bien que par la morphine guérissent si fréquemment par l'élimination des alcaloïdes sans la moindre intervention de l'art? Si l'empoisonnement par la morphine menace de devenir mortel, l'administration de l'atropine — d'après les expériences sur les animaux — favorise plutôt l'issue mortelle (LENHARTZ, UNVERRICHT). Même BASHFORD, qui au reste défend l'existence d'un antagonisme, dit qu'en cas *d'empoisonnement mortel par la morphine on ne saurait être trop prudent dans l'administration de l'atropine.* En effet l'action physiologique peut se montrer en partie antagonistique de celle de la morphine, mais l'atropine provoque en outre des phénomènes qui n'appartiennent nullement au cadre de l'empoisonnement par la morphine et enfin d'autres phénomènes identiques à ceux-ci (sommation). En se basant sur une longue série de recherches concernant l'effet de l'administration simultanée des deux poisons, BASHFORD recommande d'injecter tout au plus chez l'homme empoisonné par la morphine, dont la vie est en danger, une seule fois $1^1/_4$ mgr. d'atropine sous la peau, mais de ne jamais augmenter ou répéter cette dose, pour éviter des calamités plus grandes. Il serait utile de rechercher encore une fois d'une façon approfondie si l'opium et la belladone affectent entre eux les mêmes rapports que la morphine et l'atropine, car il n'est pas impossible que la belladone soit un beaucoup meilleur antagoniste pour l'opium que l'atropine pour la morphine.

L'empoisonnement chronique par l'opium, qu'on provoque en mangeant ou en fumant le suc desséché, l'opiophagie, dont était atteint le médecin DE QUINCY, qui finalement prenait 8000 gouttes de teinture d'opium par jour, et *l'abus de fumer l'opium*, qui fut si plastiquement décrit par DICKENS dans son dernier roman, se ressemblent beaucoup, sinon parfaitement. Richesse et renforcement de l'imagination, facilité du pouvoir de combinaison et d'association à côté de l'obnubilation de la perception des sens, exagération de la tendance à rentrer en soi-même et de se laisser bercer lentement par des images brillantes de la fantaisie, tandis que toutes les autres perceptions sont reléguées à l'arrière-plan, voilà dans les deux cas l'état psychique, qui sollicite à tout moment l'emploi de nouvelles et de plus fortes doses. La diminution de l'appétit, de la digestion, la constipation, l'anémie et l'émaciation, la marche traînante, le tremblement, les frissons, les vertiges et surtout l'inanition, voilà les phénomènes qui dans l'empoisonne-

ment chronique par l'opium font preuve d'une affection chronique profondément enracinée. Ces symptômes conduisent à une dépression extrême, même à la mort par paralysie générale, par oedème pulmonaire ou insuffisance cardiaque. L'abus de fumer l'opium est moins dangereux que l'opiophagie, et même, si l'on peut en croire MONET, cette habitude de fumer l'opium serait pour le Chinois riche, bien nourri, qui peut se procurer du *bon opium* et qui fume à dose modérée et lentement après ses repas, un vrai condiment, qui n'entraîne pas de plus grands désavantages que le café fort ou de bons vins forts, etc. Quand on fume l'opium, la morphine se sublime à une température de 210 à 250° (MARFAN, GRÉHANT, MARTIN). Si l'opium s'élève à une plus forte température, la morphine même se décompose et il se produit du pyrrol, de la pyridine, de l'hydropyridine. Plus on fume rapidement, plus la température à laquelle ou emploie le Chandoo est élevée, plus le Chandoo est sec et plus il est mélangé à des herbes sèches, plus son action est nocive. Je ne trancherai pas le point de savoir si c'est un devoir du Gouvernement de soigner qu'il y ait du bon opium dans les tropiques, mais je ne puis laisser de faire remarquer que le fumeur d'opium ne doit pas mal rager contre le mauvais opium qui par sublimation sèche ne dégage que fort peu de morphine et qui doit se fumer très rapidement pour en obtenir l'effet de l'opium.

Voyons maintenant le *morphinisme*, la *morphinomanie*, la passion indomptée et indomptable pour la morphine, affection mise en relief par les médecins de la dernière moitié du siècle passé et dont plus d'un médecin est devenu la victime. Ce n'est pas l'usage interne de la morphine ni la douce inspiration de la fumée de l'alcaloïde en voie de sublimation, mais des injections sous-cutanées répétées qui provoquent cet état d'intoxication chronique et si ce sont surtout des hommes des classes sociales élevées (à côté de médecins, de représentants, d'avocats, de professeurs d'université, etc.) qui deviennent les victimes de cette passion, le sexe féminin n'est pas resté non plus indemne. Une description des phénomènes que détermine cet empoisonnement et que vous trouveriez exposé fidèlement dans plus d'un roman des deux dernières décades du siècle passé, fait aussitôt ressortir son identité avec l'intoxication chronique par l'opium. Le morphinisme menace moins la vie que l'abus de fumer de l'opium, mais par contre la possession du remède est devenue une nécessité inéluctable, car le morphiniste, quand il ne se trouve pas sous l'influence de la morphine, ne se sent pas capable de faire le moindre travail d'esprit ou de corps et ne reprend temporairement le plein usage de son pouvoir et de son énergie que par l'emploi de la morphine ou ne sent du

moins l'euphorie qui lui fait apprécier la vie. ERLENMEYER et d'autres ont magistralement exposé les écarts éthiques, les insuffisances des fonctions psychiques et les propriétés du caractère des morphinistes. Les morphinomanes ne reculent devant rien et devant personne, quand il s'agit de se procurer de la morphine; ils n'épargnent aucun truc; tout en ayant été antérieurement des hommes probes, honnêtes, sociables, ils deviennent des inférieurs au point de vue éthique et intellectuel, même des vauriens, là où il s'agit de morphine; ils font des promesses qu'ils ne tiennent pas, ils font ce qui leur est defendu, etc. Je me rapelle deux personnes de ma propre clientèle, une mère et sa fille, qui étaient morphinistes à un degré tel que la peau représentait une carte géographique de traces de piqûres. Elles furent mises à la salle commune de l'hôpital pour faire une cure d'abstinence; les aiguilles rouillées, avec lesquelles elles se firent les piqûres, leur furent enlevées; on les surveilla étroitement et néanmoins, malgré toutes nos précautions, elles parvinrent à se procurer des seringues et de la morphine. Une partie du personnel devint leur complice par corruption, adulation, etc.

La *morphinomanie* conduit, tout comme l'abus de fumer l'opium et l'opiophagie, à *l'anémie*, *l'anorexie*, la *constipation*, le *ralentissement des échanges organiques et l'inanition*, *à un état de faiblesse nerveuse* qui, en dehors des périodes où le patient ne mange on ne fume pas d'opium ou n'injecte pas de morphine, rend la vie insupportable et qui disparaît aussitôt qu'il recourt à son remède chéri. La vie sexuelle diminue notablement, la sécrétion des sucs digestifs tarit, la peau devient flasque; il se produit une vieillesse précoce, il survient fréquemment de l'albuminurie et l'urine, qui renferme rarement du sucre (LEVINSTEIN) réduit souvent la liqueur cupro-potassique par sa teneur en acide glycuronique et pentose (MAYER, CAPOSALI), et c'est comme si LUCRETIUS avait écrit pour ces patients: Omnia deficiunt atque uno tempore desunt".

Les 57 cas de morphinomanie, sur lesquels LABORDE fit rapport en 1896, concernaient 24 femmes et 33 hommes, et parmi ces derniers, chose étonnante, il n'y avait pas moins de 15 médecins, étudiants en médecine et pharmaciens. Dans 2 ces cas la dose employée était inférieure à 100 mgr. par jour, dans 5 elle fut de 100 à 250 mgr.; dans 13 de 500 mgr. à 1 gr., dans 2 de 1—$1^1/_2$ gr. dans 7 de $1^1/_2$ à 2 gr., dans 5 de plus de 2 gr. par jour. Dans tous ces cas LABORDE appliqua l'abstinence rapide. Je n'oserais dans le choix de la cure d'abstinence, pour guérir la morphinomanie (à propos de laquelle ERLENMEYER, BURKART, OVERBEEK, SCHMIDT, LABORDE, MACLEOD etc. se divisent en deux camps), trancher le point de savoir s'il faut recourir à l'abstinence rapide ou

lente. Mais je sais très bien que je n'entamerais jamais une cure d'abstinence que dans un institut fermé, un sanatorium pour maladies nerveuses et au besoin un asile, et que, n'en déplaise à HIRT, je dois mettre en garde contre une cure en dehors de l'Institut, malgré qu'on soit très expert en suggestion et en hypnotisme. Je ne saurais non plus répondre formellement à la question de savoir si dans la cure d'abstinence de morphine on doit administrer intérieurement ou extérieurement de *l'opium ou de la codéine* (BURKART) ou de la *méconarcéine* (DUQUESNIL et MILLOT), ou de la *quinine* (FROMMER) ou de *l'héroïne* (DE MOREL LAVALLÉE) ou du *bromure* de potassium (MACLEOD). „Variis modis bene fit". Mais je sais très bien que je dois vous mettre en garde contre une suppression trop brusque, parce que je connais des cas où cette suppression brusque a amené un collapsus qui fut suivi de mort, et je suis tout aussi convaincu que la cocaïne (III, p. 452) ne peut jamais entrer en ligne de compte dans le traitement de la morphinomanie.

Entretemps on peut signaler avec plaisir la diminution de la morphinomanie. Je n'en crains pas moins que beaucoup de médecins risquent de tomber dans un écueil contraire, et renonceront même à l'emploi de la morphine dans des cas désespérés de maladies chroniques, où la morphine pourrait rendre de grands services, de crainte de provoquer de la morphinomanie. Le sentiment d'humanité et la conscience médicale se révoltent contre ce fait. Quand vous êtes en état de délivrer quelqu'un d'une douleur, de malaises, d'angoisses, de sensations désagréables, de lui procurer temporairement un généreux soulagement et vous le laissez par crainte de quelque désavantage fictif dans l'avenir, vous faites une trahison contre le présent en faveur de l'avenir. Et je ferai encore remarquer que la morphine n'est pas si méchante qu'elle en a l'air. Je connais le cas d'une asthmatique qui s'injecte depuis 35 ans des doses, tantôt faibles, tantôt fortes, de morphine et qui n'éprouve pas le besoin de morphine au point qu'on puisse parler de morphinomanie. L'état général reste satisfaisant, malgré l'emploi chronique de morphine. L'injection sous-cutanée de morphine est une de nos plus puissantes armes thérapeutiques. Chaque arme peut faire du mal quand elle est mal employée; mais celui qui sait bien l'utiliser finira par l'apprécier, comme l'archer son arc, et se gardera de confier l'emploi de l'arme à des profanes ou à des enfants.

NONANTIÈME CONFÉRENCE.

Névrotiques encéphaliques déprimants. Narcotiques. Opium, Morphine et succédanés.

(*Suite.*)

Différence entre l'usage thérapeutique de l'opium et de ses alcaloïdes. Indication thérapeutique de l'opium. Produits pharmaceutiques opiacés. I. Poudre d'opium. II. Extrait d'opium. III. Teinture d'opium. IV. Sirop d'opium. V. Sirop diacode. VI. Sirop de pavots. VII. Electuaire de cachou. VIII. Vin d'opium aromatique. IX. Poudre d'opium composée. Indications thérapeutiques de la *morphine*. *Chlorhydrate de morphine*. Morphine avec eau de laurier-cerise. Mode d'administration sous forme d'injection sous-cutanée. *Codéine*. Modes d'administration. Autres alcaloïdes de l'opium ne servant pas à l'usage thérapeutique. Dérivé de la morphine (esters de morphine). *a*. Dionine. *b*. Héroïne. *c*. Péronine.

Succédanés de l'opium. I. *Racine de gelsemium*. Composition. Action physiologique de la gelséminine. Teinture de gelsemium. Teinture de gelsémine. II. *Herbe de chanvre indien*. Haschisch, Churrus, Composition du Churrus. Identité d'action du cannabinol et du haschisch (Marshall). Action physiologique du haschisch. Importance du Cannabinol, de la tétanocannabine, etc. Extrait de cannabis indica. Intoxications. Action de mâcher le Sirih. Piper Betle. Composition et action de l'huile de betel. III. *Lactucarium*. Eléments chimiques constituants. Action physiologique. *Piscidia erythrina*. *H. Grande chélidoine* avec ses alcaloïdes.

Nous voici arrivé à l'emploi thérapeutique du prototype de tous les autres narcotiques. Il s'agit ici de faire une distinction nette entre *l'opium* (et les produits opiacés) et les alcaloïdes qu'on en extrait (plus les produits artificiels auxquels ceux-ci donnent à leur tour lieu). Il y a déja bien des siècles que l'opium s'emploie en médecine, même avant qu'on ne sût ce que c'est qu'un alcaloïde. L'opium renferme de nombreux alcaloïdes, dont l'action n'est pas toujours pareille ni comparable. Il se dissout incomplètement dans l'eau et la solution met du temps à s'absorber; un sel alcaloïdique, au contraire, se dissout complètement dans l'eau et se prête à une absorption rapide. Nous trouvons donc dans les propriétés physico-chimiques de l'opium des motifs suffisants pour lui consacrer une étude spéciale, tout en négligeant même le fait qu'on peut obtenir souvent un effet tout à fait nouveau et inattendu par l'action combinée de divers alcaloïdes.

La dissolution lente, la résorption tardive de l'opium rendent compte de son *effet analgésique topique* et de son *action périphérique énergique sur l'intestin*, tandis que la résorption rapide des sels alcaloïdiques dissous explique l'action narcotique de l'ensemble. Quelques soient donc les usages thérapeutiques auxquels on destine l'opium (STERN le recommanda entre autres contre la sténose laryngée des enfants), la première indication, comme le fit ressortir ENGELKEN en 1844, est celle comme remède calmant dans *l'angoisse psychique*, *la manie*, l'hallucination aiguë (JOLLY, FÜRSTNER, ZIEHEN, GANGER), puis vient 2°. celle comme *remède antidouloureux et sédatif*, entre autres dans les mouvements péristaltiques exagérés, qui s'accompagnent d'une forte irritation des nerfs sensibles (LEUBUSCHER, JACOBI); 3°. *comme constipant*; 4°. dans les cas où l'on veut obtenir durant quelque temps l'action antidouloureuse locale de l'opium et de ses alcaloïdes sur un endroit déterminé de la peau et de ses muqueuses. Dans ses „vers populaires" BOCK s'est aisément acquitté de sa tâche en nommant l'opium un remède „das Türk und Chineze gern frisst", qui chez „Kind und Greise" calme les douleurs et „den Durchfall stopft" et par lequel le médecin „weisz er von dem Uebel nicht Kax und nicht Kix, den Kranken zum Styx sendt". Ce signalement est insuffisant et n'est pas en harmonie avec nos connaissances actuelles, alors que le dernier mot de la thérapeutique n'est pas de confiner le chat dans la cave.

Je ne déciderai pas le point de savoir s'il vaut bien la peine de citer tous les états morbides et toutes les maladies où l'opium est indiqué, mais j'estime comme un devoir de vous signaler, sur la foi de CANTANI, toutes les indications fermes, fixes (je passe sous silence les douteuses) pour l'emploi de l'opium. CANTANI compte par ex. comme telles *a. l'indication de calmer:* 1°. dans toutes les névralgies et hyperesthésies; 2°. dans toutes les douleurs résultant d'une inflammation; 3°. dans la soif exagérée et dans toutes les crampes réflexes, les coliques (colique saturnine, colique rénale, colique utérine, laryngospasme); même 4°. dans les palpitations nerveuses du coeur et l'angine de poitrine; 5°. dans les convulsions et les spasmes; 6°. dans les psychopathies avec exaltation; 7°. dans le delirium tremens des alcooliques; 8°. dans les délires des affections fébriles; 9°. dans les états d'irritation du système respiratoire, qu'ils se manifestent sous forme de toux, de dyspnée ou d'asthme, etc., qu'ils s'accompagnent ou non de douleurs;

b. Les opiacés servent surtout comme *remèdes hypnotiques* 10°. dans l'insomnie;

c. comme coprostatiques les opiacés sont indiqués; 11°. dans la gastro-entérite, la diarrhée simple et le catarrhe intestinal; 12°. dans

la dysenterie; 13°. dans le choléra asiatique et nostras; 14°. dans la tuberculose intestinale;

d. Pour *inhiber le mouvement péristaltique* 15°. dans la péritonite, etc. maladie dans laquelle les premiers GRAVES et STOKES ont employé l'opium avec un succès qui leur vaut la reconnaissance des générations futures (FITZNER). Ces auteurs avaient en vue d'immobiliser les intestins; 16°. dans le volvulus et l'hyperémèse; 17°. après les interventions plus ou moins importantes sur l'abdomen. L'opium peut entrer en ligne de compte comme antidote et antagoniste vis-à-vis de la belladone, de la strychnine, etc., mais on ne peut pas parler ici d'une indication bien fixe. Dans bien de ces cas (1, 2, 4, 5, 9, 10) les alcaloïdes de l'opium peuvent remplacer avec avantage ce dernier, mais dans la plupart (3, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17) c'est l'opium lui-même qui mérite la préférence.

Les *modes les meilleurs pour administrer l'opium* sont la poudre et la pilule, dans un état donc où la solution ne s'opère que lentement.

L'opium brut de notre Pharmacopée avec son odeur abasourdissante et sa saveur aigre, amère, est séché à 50° et constitue alors la I *Poudre d'opium*, *pulvis opii*, qui doit renfermer au minimum 10 °/₀ de morphine. Les doses maximales de l'opium sont, d'après le tableau de la Pharmacopée, 100 mgr. par prise, 400 mgr. par jour. La dose moyenne, habituelle, est de 25—40 mgr. par prise et de 100 à 150 mgr. par jour, mais je suis obligé de répéter ici encore une fois qu'on ignore totalement au préalable la sensibilité individuelle. On commencera donc toujours par de faibles doses et on n'hésitera pas à élever rapidement la dose, si les faibles prises n'ont pas d'effet. On songera ici naturellement à l'âge et à ces nombreux facteurs étiologiques qui règlent la réaction de l'individu vis-à-vis de l'opium.

La première préparation de notre Pharmacopée est II *l'extrait d'opium*, *extractum opii*, préparé au moyen de 100 gr. d'opium en poudre par macération répétée et expression. Il est environ deux fois plus actif que la poudre d'opium, renferme 18 °/₀ de morphine, et notre Pharmacopée en fixe la dose à 50 mgr. par prise et 200 mgr. par jour. Si l'on compare ce dosage et les doses actuellement prescrites (15—20 mgr. par prise, 90 à 120 mgr. par 24 heures) avec les doses de la morphine, dont notre Pharmacopée tolère 30 mgr. par prise et 100 mgr. par 24 heures, il semble qu'on doive mettre sur un même niveau 100 mgr. de morphine comme dose maximale par 24 heures avec 200 mgr. d'extrait d'opium. En effet 200 mgr. d'extrait d'opium ne représentent que 36—40 mgr., 400 mgr. de poudre d'opium 40 mgr. de morphine. Au fond donc

l'opium, avec ses divers alcaloïdes et sa solubilité moindre, est considéré comme plus actif que la morphine seule.

Une seconde préparation simple est III la *teinture d'opium, tinctura opii*, préparée au moyen de 10 parties de poudre d'opium, 50 parties d'alcool dilué et 45 parties d'eau. Elle est dosée dans notre tableau d'après sa teneur en opium (10 × 100 mgr.), à raison de 1 gr. par prise et 4 gr. par jour.

Au moyen de la teinture d'opium on prépare. IV *le sirop d'opium, syrupus opiatus*, en mélangeant 5 cc. de teinture et 95 cc. de sirop. Ce produit se prescrit en général à raison de 5 gr. par prise, 20 gr. par jour, et peut se donner au maximum à 20 gr. par prise et à 80 gr. par jour; et V *le Sirop de diacode, syrupus diacodii*, composé de sirop d'opium et de sirop de guimauve, dont on peut prescrire 40 gr. par prise et 160 gr. par jour, sans qu'il faille ajouter un point d'exclamation, mais qu'on donne généralement aux enfants à des doses beaucoup moindres.

Il faut encore ajouter à ces préparations faibles d'opium VI *le sirop de pavots*, syrupus papaveris (10 gr. de fruits de pavots sur 100 gr. de sirop), produit destiné également aux enfants, qui peut devenir nocif quand on ne cesse de le donner aux nourrissons et aux jeunes enfants comme un sirop prétendûment inoffensif.

On combine volontiers la poudre d'opium (ou l'extrait) employée comme *remède constipant* avec des carminatifs, des astringents, des protectifs, avec p. e. le sous-nitrate de bismuth, le salicylate de bismuth, le tannin, le tannate de quinine, le nitrate d'argent, l'acétate de plomb, l'alun, etc. De toutes ces combinaisons je préfère de loin celles qui renferment *des sels de bismuth* et *des tannates de quinine*.

La combinaison, officinale dans notre Pharmacopée, sous forme de VII *Electuaire de cachou, electuarium catechu*, n'est à mon avis que rarement prise en considération. La conserve de cachou renferme sur 100 parties $^1/_2$ partie de poudre d'opium et l'on dépasse donc à peine la dose maximale de l'opium si l'on prescrit de cette conserve (II, p. 335) 80—100 gr. par jour. Une préparation beaucoup plus importante encore comme constipant, antipéristaltique, est le laudanum liquide (λάυδανον, λήδανον suc, résine). Nous trouvons dans les Pharmacopées actuelles et anciennes plus d'une recette relative au laudanum, mais celle de Thomas Sydenham, dont la „forma saltem commodior" et la „major dosis certitudo" ne laissent rien à désirer, a d'une manière induscutable dépassé toutes les autres Notre Pharmacopée a conservé cette formule et notre.

VIII *Vin d'opium aromatique, vinum opii aromaticum*, le laudanum liquide de Sydenham, consiste en 10 parties de poudre d'opium, macérées dans une macération spiritueuse vineuse de

safran, de canelle et de clous de giroffle et puis recoléos. Il s'agit en d'autres termes d'une solution d'opium dans un extrait spiritueux-vineux de digestifs aromatiques, et le laudanum représente, grâces à sa composition, le remède indiqué dans toutes les diarrhées, etc.. La teneur en morphine est de ± 1°/₀. La dose maximale est celle de la teinture d'opium (1 gr. par prise, 4 gr. par jour); le dosage habituel est de 250—300 mgr. (8—10 gttes) par prise, 1—1½ gr. (35—50 gttes) par jour.

Dans le laudanum liq. de SYDENHAM allemand, qui porte le nom de *Tinctura opii crocata*, il n'y a pas de vin (vin de Malaga), mais celui-ci se trouve dans les laudanums français, anglais, américains. Nos formules Amsterdammoises signalent comme potion contre la diarrhée le Mucilage de Salep avec laudanum (Mucil. Salep. 250 gr., vin d'opium aromatique 1½ gr., sucre 10 gr.) et il convient de rappeler ici encore une autre préparation de laudanum, qui a rendu plus d'une fois de bons services dans la pratique, quoiqu'elle soit une épine dans le pied du pharmaceute orthodoxe (III, p. 484). Il s'agit de la combinaison de la solution alcoolique d'ammoniaque (2 p.) avec le vin d'opium aromatique (1 p.), combinaison très utile dans les temps de crainte du choléra, qui rappelle l'ancienne teinture d'opium benzoïque et la teinture ammoniacale, et qu'on administre toutes les heures ou toutes les 2 heures à raison de 15 à 30 gttes (dans de l'eau).

Le vin d'opium aromatique convient encore à *d'autres usages qu'à l'usage interne.* Je me rappelle l'époque où dans le laboratoire de DONDERS nous injections le vin aromatique dans la veine jugulaire du chien comme moyen contentif. Aussi n'y a-t-il pas de meilleure forme pour *administrer l'opium sous forme de lavement* que celle du *vin d'opium aromatique.* Songez en outre quelle est la faculté d'absorption de la muqueuse rectale et n'utilisez que des quantités ou des concentrations qui ne dépassent guère celles fixées pour l'usage interne.

Comme pendant de la combinaison de l'opium avec les digestifs aromatiques et les astringents, pour augmenter l'effet exercé sur la muqueuse intestinale, il faut ranger la combinaison de l'opium avec les expectorants, etc., pour appuyer l'action sur le système respiratoire. En tête figure ici:

IX. *La poudre d'opium composée ou poudre de Dower*, Pulvis ipecacuanhae opiatus, dont nous avons fait ressortir plus haut les effets expectorants (III, p. 289). Il existe dans le commerce toute une série de combinaisons de l'ipécacuanha avec l'opium sous le titre de Poudre de DOWER; ainsi l'opium combiné à l'ipéca et au sucre, l'opium avec ipéca, sulfate de potasse, nitrate de potasse, mais notre poudre de DOWER combine, comme vous savez, 1 partie

d'opium avec 1 partie d'ipéca et 8 parties de sulfate de potasse. C'est une préparation très originale, qui a une action plus ou moins diaphorétique, constipe peu et qui jouit d'une réputation justement méritée comme anodin, calmant, expectorant, dans de nombreuses affections du système respiratoire, surtout celles qui s'accompagnent de douleurs. Je pourrais naturellement parler encore d'une série de préparations dans lesquelles l'opium joue un rôle, de ces pots à douceurs qui firent leur entrée dans le monde sous le nom prétentieux d'elixir mithridatique thériaque (de Θηϱιακον), *diascordium*, *orviétan*, et qui parurent être la „pièce de résistance" quand il s'agissait de mettre à l'épreuve la dextérité et la compétence des apothicaires en fait de malaxation, pétrissage, mélange, etc. Mais tout cela n'a qu'un intérêt historique et je crois ne plus devoir mentionner ici qu'on emploie, pour *produire de l'anesthésie locale*, dans les *gargarismes*, les *collyres*, les *lotions cutanées*, etc. à côté de *la teinture et de l'extrait d'opium* surtout *le vin d'opium aromatique* en concentration de 1—5 $^0/_0$ et que jadis on employait beaucoup l'emplâtre d'opium (6 pour 100).

La *grande solubilité des sels de morphine*, l'absorption rapide de leurs solutions les rend supérieurs à l'opium quand il s'agit d'obtenir un effet prompt. C'est surtout le cas quand le mode d'administration (injection sous-cutanée) contribue à rendre l'effet presqu' immédiat. *C'est ainsi que l'effet de la morphine sur la respiration, effet dont l'origine est tout à fait centrale, dépasse l'effet parallèle de l'opium.* Au contraire, *l'action périphérique des sels de morphine sur la muqueuse intestinale*, malgré que ces sels s'éliminent aussi par le canal intestinal après injection sous-cutanée, *est beaucoup moins prononcée que celle de l'opium*, et il faut naturellement donner la préférence à ce dernier quand on veut obtenir un effet topique quelque peu durable. Si je m'adresse encore une fois aux indications de CANTANI j'y trouverai l'indication des sels de morphine dans toutes les névralgies et hyperesthésies (1), dans toutes les douleurs qui accompagnent l'inflammation (2), dans toutes les crampes réflexes et coliques (4), dans toutes les convulsions et contractures (5), dans tous les états d'irritation du système respiratoire (9), dans l'insomnie (10). Et là où il s'agit de 1, 2, 4, 5, il faut surtout recourir à l'injection sous-cutanée. Car dans ces cas, en introduisant sous la peau en concentration modérée un remède actif, on peut produire un effet thérapeutique intense et sûr (cito et tuto I, p. 100).

X. *Chlorhydrate de morphine.* C'est là de nos jours le sel de morphine par excellence, qui a supplanté entièrement l'ancien acétate de morphine. Facilement soluble dans l'eau, on le prescrit de préférence sous forme de poudre (Nos formules donnent une recette

de poudres contenant chacune 5 mgr. de chlorhydrate de morphine; chlorhydrate de morphine 50 mgr. et sucre blanc 5 mgr. pour 10 poudres) et rarement sous forme de pilules. Vous ne devez pas craindre de ne pas trouver de combinaison de chlorhydrate de morphine avec les émétiques, les expectorants, les sédatifs, les adénoplégiques, les cardiotoniques, les angiotoniques, les antipyrétiques. Quant à moi, je ne prendrai fait et cause ni pour ni contre ces combinaisons. Je n'en connais pas d'effets caractéristiques. Je sais tout au plus qu'en cas d'affection du système respiratoire il existe une combinaison qui possède une grande utilité thérapeutique, c'est celle du chlorhydrate de morphine avec l'eau de laurier-cerise, donnée sous forme de gouttes (chlorhydr. de morphine 200 mgr., eau de laurier cerise 20 gr., toutes les 2, 3 heures, surtout le soir 15, 30 à 40 gouttes dans de l'eau sucrée) ou bien sous forme de mixture (chlorhydrate de morphine 50 mgr.; eau de laurier-cerise 5 gr.; eau distill. 80 gr.; mucil. de gomme arab. 30 gr.; sirop de guimauve 20 gr., tous les jours 1 cuiller au soir). Je n'oserais pas trancher le point de savoir si les bons effets de la combinaison de la morphine avec l'eau de laurier-cerise doivent être réellement mis sur le compte d'une certaine influence de l'acide cyanhydrique comme tel, ou bien s'il faut les attribuer à la solution elle-même. La dose maxima du chlorhydrate de morphine est de 30 mgr. par prise, mais j'ai observé des phénomènes manifestes d'intoxication après des prises de 5 mgr. Je recommande donc de ne jamais dépasser au début cette dose de 5 mgr.

Pour 1, 2, 4, on recourt surtout à l'injection sous-cutanée. Nos formules donnent deux recettes. La première représente une concentration de $^1/_2\,^0/_0$, l'autre un concentration de $2\,^0/_0$. On commencera par la solution la plus faible et l'on n'injectera la première fois pas plus de 5 mgr. On élèvera progressivement la dose et l'on passera à la solution la plus concentrée. L'apparition de démangeaisons, de prurit, après l'injection sous-cutanée de morphine est un phénomène relativement fréquent et semble reposer sur une élimination par la peau On observe quelquefois des nausées, même du vomissement, suite de l'élimination par voie intestinale. En diminuant la dose et la concentration on voit disparaître ces phénomènes. Je ne puis quitter l'injection sous-cutanée sans vous avoir rappelé son usage *avant* l'administration *des anesthésiques inhalatoires* (I, p. 151, III, p. 581, 582) et des *hypnotiques* (III, 600) ainsi que *l'anesthésie locale* de Schleich (III, p. 455, 456). Les opiacés doivent être préférés aux solutions de morphine là où il faut obtenir des *effets anesthésiques locaux* sur la peau et les muqueuses.

La morphine constipe, mais beaucoup moins que l'opium. Elle constipe aussi moins quand on la donne en injection sous-cutanée

qu'à l'intérieur, mais on ne peut toutefois jamais perdre cet effet constipant de vue.

Pour éviter les dangers de la morphinomanie, on ne peut jamais confier au patient lui-même de faire l'injection de morphine et, si le patient a fait lui-même l'injection à l'insu du médecin, il faut aussitôt le placer dans un Institut pour faire la cure d'abstinence.

A côté de la morphine la XI *Codeine* est depuis longtemps officinale dans notre Pharmacopée. On n'y trouve pas d'autres alcaloïdes de l'opium que ces deux. D'où vient cette préférence pour la codéine (méthylmorphine), qu'en Allemagne on considérait encore il y a une dizaine d'années comme étant d'importance relativement faible? Cette préférence repose sur la recommandation des Français (Robiquet, Magendie) et trouve son origine dans la grande sensibilité des centres respiratoires pour cet alcaloïde. Contre la toux la codéine est, comme les Allemands (Pollak, Kobler, Loewenmeyer et d'autres) le reconnaissent aujourd'hui unanimement, un des remèdes les meilleurs et développant relativement le moins d'effets secondaires. *A des doses et des concentrations capables de conjurer la toux, on ne constate pas ou du moins à peine l'action narcotique et constipante.* Chose étonnante, la codéine ne s'élimine pas par l'intestin, mais bien par l'urine (Tauber). Les grandes cellules ganglionnaires de l'écorce cérébrale, les appareils périphériques de la péristaltique intestinale, qui sont si sensibles à l'action de la morphine, ne subissent l'influence de la codéine que quand on recourt à des doses qui surpassent de loin les doses thérapeutiques. En cas d'emploi thérapeutique il n'y pas lieu de craindre des convulsions. La codéine est donc un excellent remède contre la toux, ne provoquant que peu ou pas d'effets secondaires. Naturellement „cum grano salis". La codéine est et reste un alcaloïde de l'opium (van der Stok) qui peut occasionner du prurit, l'oedème des mains, de la face, un exanthème scarlatiniforme (Mattison, Essen) et une intoxication manifeste.

La codéine occupe une place spéciale dans notre Pharmacopée. La codéine et la vératrine sont les deux seuls alcaloïdes, qui figurent comme tels dans la Pharmacopée et qui s'emploient comme tels. La codéine est, quoique difficilement, soluble dans l'eau comme la morphine. On l'emploie d'ordinaire en poudre à des doses de 15 mgr. à 50 mgr. par prise et notre Pharmacopée fixe la dose maxima par jour à 200 mgr. Des sels de codéine (phosphate) on peut hardiment donner des doses doubles ou triples de celles des sels de morphine. Je possède trop peu de renseignements sur le traitement spécial de l'épilepsie par la codéine (Bektherew, Cesare, mélange de codéine, de bromure de potassium et d'adonis vernalis), de l'excellence de la codéine contre les douleurs du bas-

ventre (BRUNTON), de la codéine comme succédané de la morphine dans les cures d'abstinence (EULENBURG), pour que j'ose m'arrêter à ces sujets.

Il y a une couple d'années je pouvais terminer mes considérations relatives aux alcaloïdes narcotiques de l'opium par un éloge de la méthylmorphine, dépourvue de propriétés constipantes, non narcotique et capable de conjurer la toux. CLAUDE BERNARD, STOCKMANN et DOTT, STOLNIKOW et d'autres avaient bien essayé de rompre une lance en faveur de l'emploi d'autres alcaloïdes naturels de l'opium (papavérine, narcéine, narcotine), on avait bien recommandé comme succédanés de l'opium et de ses alcaloïdes les esters sulfuriques et autres esters de la morphine, mais aucune de ces propositions ne tomba en terre fertile. Les praticiens ne mordirent pas à l'amorce. Même lorsqu'on eut mis au jour l'affinité entre l'hydrastine et la narcotine (cotarnine) et qu'on connut les propriétés narcotiques de la stypticine (III, p. 17), les choses ne changèrent pas de face. Aujourd'hui je ne puis plus garder le silence sur les dérivés artificiels de la morphine, dont la chimie synthétique a enrichi la thérapeutique. C'est à raison que le désir d'approfondir les rapports entre la constitution chimique et l'action physiologique ne laisse pas de repos aux pharmacologues; mais ce n'est pas seulement dans l'interêt de l'humanité que la pharmacologie expérimentale entraîne le pharmacothérapeute sur le chemin des nouveaux remèdes. Je ne raffole d'aucun des nouveaux dérivés de la morphine; comme thérapeute, je trouve dans l'opium, la morphine et la codéine, des remèdes qui me permettent de répondre à presque toutes, sinon à toutes les indications thérapeutiques. Et cependant je ne puis pas négliger dans ces conférences de vous mettre au courant des nouveaux esters morphiniques, malgré que leur action physiologique ne m'inspire de l'intérêt qu'au point de vue théorique et malgré que leur application thérapeutique me laisse bien froid. Je passe sous silence le remède le plus nouveau, l'épiosine de VAHLEN, un dérivé de l'oxamidophénantrène, pour m'arrêter par *ordre alphabétique*, afin de ne faire ressortir aucune préférence, aux esters suivants: *dionine*, *héroïne*, *péronine* (la dionine est l'ester éthylique, l'héroïne l'ester diacétylique, la péronine l'ester benzoylique de la morphine) et à leurs sels.

Dionine: chlorhydrate d'éthylmorphine $\left(C_{17}\begin{smallmatrix}H_{18}\\C_2H_5\end{smallmatrix}NO_3.\ HCl\right)$.

La dionine constitue une invention ou une découverte de VON MERING, qui a témoigné aussi dans le domaine des hypnotiques et des antipyrétiques de son adresse pour conclure de la constitution chimique à l'action physiologique. On a surtout recommandé la dionine comme concurrent de la codéine. Tout comme cette der-

nière, elle est moins toxique que la morphine; les effets secondaires en sont peu marqués (PLEISNER, SCHLESINGER, KRAMOLIN, WINTERNITZ, LAUMONIER, SCHMIDT); elle semble donner de bons résultats dans les cures d'abstinence de la morphine (FROMME); elle ne provoquerait pas d'accoutumance, mais nous attendons encore en vain la mention d'une propriété thérapeutique capable de la faire préférer à la morphine et à la codéine. Je ne puis guère du moins faire valoir comme telle la propriété anesthésiante locale, si fortement appréciée par BARIER. BARIER croit qu'aux mêmes concentrations que la *cocaïne* la dionine constitue un remède moins dangereux et plus anesthésiant. Nous signalerons ici entre guillemets un autre succédané de la cocaïne qu'il vante hautement. C'est — ne vous saisissez pas — le chlorhydrate de l'alkyloxylphényl-guanidine ou *acoïne*, qui sert surtout à badigeonner des muqueuses ulcérées, dépourvues de leur épithélium. Avec la recommandation de la dionine comme équivalant à la cocaïne ne s'harmonise nullement l'emploi de la dionine en oculistique. Si l'on instille dans la conjonctive quelques gouttes d'une solution 5⁰/₀ de dionine, on voit survenir de l'oedème des paupières, du chemosis, une forte rougeur, un arrêt de la lymphe, et parallèlement un certain degré d'anesthésie, qui ni par la mydriase, ni par la production de nécrose, ne rappelle l'anesthésie cocaïnique, donc une vraie ophtalmie, qui au point de vue thérapeutique peut rendre des services dans les ulcères de la cornée et l'hypopyon (GRAEFE, WOLFBERG), et qui fait songer à l'instillation de jequirity (II, p. 55). Mais l'effet curateur de cette ophtalmie est le même que celui de toute ophtalmie chimique. La dionine appartient aux dérivés de la morphine les plus solubles et donne avec le diazo-réactif d'EHRLICH et l'ammoniaque une couleur rose, tandis que la codéine donne dans le même cas une belle couleur rouge (CARCANO). Les doses sont les mêmes que pour la codéine et la dionine se prête à l'injection sous-cutanée.

Héroïne. Cet ester diacétylique de la morphine ($C_{17}H_{17}$ ($COO—CH_3$) NO doit son existence au Prof. DRESER, le pharmacologue des Farbenfabriken BAYER. Ce dernier fit ressortir principalement l'action sur la respiration, s'assura chez les animaux que la respiration se ralentit et que chaque mouvement respiratoire devient plus profond (fait qui n'est pas tout à fait reconnu par SANTESSON) et arriva à la conclusion que comme remède contre la toux l'héroïne surpasse la codéine. On n'a pas mal publié jusqu'ici sur la physiologie et la valeur thérapeutique de l'héroïne (FLORET, LEO, WINTERNITZ, LEBEDEFF, SAINT-MARTIN, GUINARD, KROPEL, ARTAUD, LAUMONIER et d'autres); mais quand on scrute les observations de FRAENKEL, conduites sous la direction du Prof. GOTTLIEB, surtout

au point de vue de l'effet de l'héroïne sur la toux, on continuera sans aucun doute à préférer la codéine à l'héroïne comme remède contre la toux. Quoique pas très dangereuse (Kropel), l'héroïne est néanmoins beaucoup plus toxique que la codéine (Waincier constata des symptômes toxiques après 2 doses de 5 mgr.), malgré que comme dérivé de morphine elle soit supportée par certains individus à des doses colossales (Klink). Elle partage avec la morphine et la codéine l'avantage d'agir à peine sur le coeur. Elle n'est donc pas contre-indiquée dans les affections cardiaques (Leay), mais elle ne peut être employée comme anesthésique ni comme hypnotique (Lebedeff, Brauer). Quelqu' intéressants que soient les problèmes physiologiques concernant la respiration, suscités par les effets de l'héroïne, quelques soient les avantages de l'héroïne pour combattre le morphinisme et remplacer la dionine, la codéine et d'autres, l'héroïne ne mérite, à mon avis, pas l'attention des thérapeutes. L'héroïne tout comme la morphine se dissout difficilement; le chlorhydrate d'héroïne au contraire est parfaitement soluble. Doses 3—5 mgr. jusqu'à 10 mgr. par prise, 3 à 5 fois dans les 24 heures. En injection sous-cutanée 5 à 10 mgr.

Péronine. Au point de vue chronologique nous aurions dû placer au premier rang la benzyl-morphine et notamment son chlorhydrate. Déjà en 1896 Merck l'a réalisée, décrite ($C_{17}H_{18}CO.C_6H_5.CH_2)NO_2$. HCl et introduite dans la pratique. Elle fut d'abord recommandée comme narcotique et comme remède contre la toux, ne constipant pas au même litre que la codéine. Malgré les résultats favorables de Schroeder, Eberson, Laumonier, Meltzer, la remarque de Piérart, que ce dérivé de la morphine abaisse la pression sanguine, me paraît si important que je n'oserais en recommander l'usage interne, à cause de ses effets dangereux et de ses inconvénients nombreux (Battistini). Entretemps Buffalini (III, 462, 462) l'a recommandée comme succédané de la cocaïne pour produire l'anesthésie locale. Même en solution à $8^0/_0$, elle ne provoque pas la mydriase (Guaita), mais la forte inflammation, le chemosis, la stase lymphatique qu'elle provoque, la rend impropre à remplacer la cocaïne dans la pratique ophtalmiatrique. Dans le catalogue de Merck pour 1900 la péronine n'est plus mentionnée. On évaluait la dose à 20—40 mgr. par prise.

Stolnikow, Hartwich, Stockmann et Dott, von Mering ont essayé encore toute une série de dérivés de la morphine. Tous portent encore le nom de leur origine chimique, c.-à-d. qu'ils n'ont pas encore été jugés dignes d'une dénomination spéciale en pratique. Beaucoup de ces dérivés, tout comme la dionine et la péronine, provoquent quelquefois des érythèmes; beaucoup ont les

propriétés caractéristiques des alcaloïdes narcotiques, d'autres (chlorométhylate de morphine) ont celles du curare (HARTWICH), d'autres celles de la strychnine, mais jusqu'ici ils n'ont pas fourni l'occasion au pharmacologue expérimentateur d'y intéresser le pharmacothérapeute.

Je vous exposerai nos connaissances relatives aux succédanés de l'opium qui figurent dans notre Pharmacopée: *la racine de gelsemium, l'extrait de cannabis* et *le lactucarium.*

Je commence par le Gelsemium sempervirens et cela parce que les principes actifs sont des alcaloïdes et que l'action se caractérise surtout par de l'analgésie.

F. c. β. 3. XII. *Racine de gelsemium. Radix gelsemii.* La racine du jasmin jaune, plante qui croît surtout en Amérique, appartenant à la famille des Loganiacées, renferme, outre l'acide gelséminique, (la β-méthyl 4—5 dioxycumarine: SCHMIDT) deux alcaloïdes: la *gelsémine cristallisée* (C_{22} H_{62} N_3 O_2), qui est *peu toxique pour les animaux à sang chaud* et la *gelséminine amorphe résineuse* (C_{42} H_{47} N_3 O_{14}), qui paraît *très toxique* surtout pour les animaux à sang chaud (WIKI, ROUGH). La plus grande confusion règne dans la nomenclature des alcaloïdes, car entre autres CUSHNY appela l'alcaloïde cristallisé *gelséminine* et l'amorphe *gelsémine* Dans quelques-uns de ses effets physiologiques la *gelséminine* (l'alcaloïde amorphe) ressemble au curare comme à la coniine, à la strychnine comme à la cocaïne, à l'atropine comme à l'acide prussique. Mais elle ressemble toutefois le mieux à la morphine, puisqu'elle déprime manifestement la respiration, que le système nerveux des divers hommes et animaux en est très différemment influencé, qu'après une courte période d'exagération l'excitabilité réflexe s'abaisse d'une façon sensible, qu'on peut s'habituer à la gelséminine et qu'il existe un gelséminisme chronique comme pendant du morphinisme chronique. Aussi NOTHNAGEL et ROSSBACH placent-ils le gelsemium avec ses alcaloïdes à côté de l'opium, quoique la place pharmacologique de ce remède soit peut-être ailleurs. Au point de vue thérapeutique le gelsemium a ou, pour mieux dire, avait en tout cas la plus grande valeur comme *narcotique* dans les *névralgies*, comme moyen calmant dans les *psychoses*, comme moyen déprimant dans *l'asthme*, *la laryngite spasmodique*, *la toux et les affections de l'appareil respiratoire*, cas où la morphine se montrait également utile. Je dis avait le plus de valeur. En effet pour le moment le gelsemium, qui a joui d'une certaine vogue en Amérique, qui a été introduit en Europe il y a une trentaine d'années, a perdu progressivement son importance aux yeux des médecins européens, surtout depuis qu'on a publié divers empoisonnements (récemment encore: NAKISELL) déterminés par le gelsemium. La

gelsémine et la gelséminine n'ont pas reçu de sanction pratique. On n'emploie que la teinture de gelsemium (une teinture au dixième), dont notre Pharmacopée permet comme dose maxima par prise 250 mgr. (dose habituelle 300 et 400 mgr.) et dont CORDES, de Genève, au Congrès d'Amsterdam en 1879 a fait l'éloge dans le traitement de la prosopalgie.

F. c. β. 3. XIII *Herbe de Cannabis Indica. Extrait de Cannabis. Haschisch.* Le HASCHISCH se trouve directement à côté de l'opium à cause de ses propriétés analgésiques, hypnotiques, ébriantes, comme enfin par le fait que la résine transpirée (Churrus, Charras) du Canabis indica ou son extrait aqueux, ou les petites feuilles et fleurs de cette plante sont fumés et mangés et servent de condiment à au moins 800 millions d'âmes. Les Scythes et les Hottentots employaient et emploient ce remède enivrant, qui était probablement déjà connu des Grecs sous le nom de „nepenthes" et qui est fort apprécié par les Indiens, les Africains et les Américains. On le trouve sous différentes formes, surtout sous celui de „cupediae" et de „confectiones". Il est extrêmement difficile de se faire une idée des principes actifs du Cannabis. La résine et son extrait, le Churrus (Charras) en Amérique, le Gunah dans les Indes Anglaises ne se rencontrent *pas d'une façon naturelle dans la plante*, dont on fait un extrait aqueux et alcoolique (Extr. Cannabis Indicae).

WOOD, SPIVEY et EASTERFIELD ont fait connaître comme élément constitutif de la résine une substance résineuse, le *cannabinol*, à côté de mono- et sesquiterpènes et de paraffine en faibles proportions. Le cannabinol est une huile brute, rouge, $C_{18} H_{24} O_2$, dont on peut former un dérivé acétylique et benzoylique et qui se compose de deux combinaisons semblables, dont l'une $C_{21} H_{26} O_2$ est le mieux connue et donne en présence de l'acide nitrique de l'oxycannabine. MARSHALL montre que l'action du cannabinol est à peu pris identique à celle du HASCHISCH. Les autres substances qui se trouvent dans le haschisch sont, d'après VIGNOLO, des alcaloïdes comme la trigonelline (méthylbétaïne, nicotine), de la choline et dans certaines circonstances favorables à la décomposition, aussi de la muscarine. Ces corps n'entrent pas en jeu dans l'action physiologique, malgré qu'ils puissent expliquer certains empoisonnements graves sous l'influence de faibles doses de Cannabis. L'action du haschisch, comme celle du cannabinol, est très caractéristique. Ni le cannabinone, ni le tannate de cannabine, ni la tétanocannabine (M. HAY) ne présentent cette action. Seul le cannabinone de MERCK. On peut donc considérer à l'aise tous les autres éléments comme des principes actifs du grand groupe des préparations de haschisch, qui se trouvent répandus dans l'univers;

mais ils ne sont pas responsables de l'action caractéristique du haschisch. Une série d'observateurs comme von Bibra, Wood, Moreau, et d'autres ont décrit d'une façon plastique d'après leurs auto-expériences les fantaisies particulières qui se montrent 1 à 2 heures après l'emploi du haschisch, au milieu d'ailleurs d'une conscience parfaitement lucide. Il existe une humeur enjouée, un désir irrésistible du rire, une grande lucidité d'esprit, un parfait appétit, mais à côté, comme phénomène le plus marquant, existe la perte de la notion du temps et de l'espace. Une couple de minutes paraissent durer plusieurs heures; quoique l'on reconnaisse bientôt qu'il ne s'agissait que de quelques minutes; une courte distance paraît extrêmement longue; l'empoisonnement qui durait des heures fait l'impression d'avoir duré des jours. Finalement le tout se termine par un sommeil plus ou moins intense et durant celui-ci les douleurs et les sensations désagréables ont disparu. Les représentations mentales au début se suivent avec rapidité comme au début du sommeil naturel, mais elles sont plus fortes, plus nettes, ont plus de fixité que ces dernières et paraissent durer longtemps, quoiqu'elles n'existent que durant des secondes.

A mon avis on *ne* peut fixer jusqu'ici une bonne indication thérapeutique du cannabis indica. En effet les diverses préparations diffèrent trop entre elles en fait de solubilité et d'action physiologique. Et il y a évidemment une différence capitale entre fumer ou chiquer du Churrus et prendre à l'intérieur un épais extrait alcoolique de chanvre indien frais, comme notre Pharmacopée prescrit la préparation de l'extrait de Cannabis, dont elle tolère, comme dose maxima, 100 mgr. par prise, 400 mgr. par jour (mode d'administration privilégié en pilules). Une grande contre-indication de l'emploi d'extrait de cannabis consiste dans la grande fréquence des cas d'empoisonnement (Pusinelli, Prior, Prentiss, Windscheid, v. Hasselt). Malgré donc que Waring recommande de fumer du gunjah mélangé à du tabac dans le tétanos, que Mattison vante la chanvre indien à cause de ses propriétés analgésiques et hypnotiques, le mieux est de considérer provisoirement ce remède comme un médicament inutilisable au lit du malade.

L'étude du haschisch me fait songer à la question de savoir si le condiment qu'on emploie dans nos colonies d'orient — *le mâchage de Sirih et de bétel* — peut être passé sous silence. Comme vous savez, c'est un remède qu'on mâche, un masticatoire. L'objet de ce mâchage consiste en feuilles de bétel (Piper Chavica Betle) et noix de bétel (d'Areca catechu) et chaux. Le mâchage de sirih est un condiment, mais relativement un des moins nuisibles, qu'on met jusqu'à un certain point sur la même ligne que le mâchage de coca et de tabac. L'agent *narcotique*, le principe qui provoque

le bonheur de vivre est *l'essence de Piper Betle*, où l'on trouve, d'après SCHIMMEL, constamment du bételphénol et des cadines, tandis que dans de rares huiles de bétel seulement on trouve du chavicol. On emploie certainement dans nos tropiques et aux Indes les feuilles de bétel comme médicament, sous forme d'irritant cutané en cas de gêne respiratoire, de toux forte, intérieurement et extérieurement comme antigalactogogue, et contre les indurations ganglionnaires aussi bien que comme remède interne dans les catarrhes des muqueuses de la bouche et de la gorge. L'huile de bétel, qu'on prépara depuis 1886 dans nos Indes (SCHMITZ, POLAK), peut répondre comme médicament aux mêmes indications et possède les propriétés des soi-disant huiles essentielles. Mais il est douteux que dans son action sur le système nerveux central, comme irritant cutané, comme irritant digestif, comme dessicant, antiseptique, cette essence dépasse les autres essences, car autrement elle aurait reçu beaucoup plus d'applications.

Le haschisch et le sirih, faiblement solubles dans l'eau, facilement dans les graisses, appartiennent au groupe des remèdes narcotiques neutres, et à ce groupe appartient aussi pour une grande part.

F. c. β. 3 IV †. Le *lactucarium*. On peut parfaitement appeler ce suc laiteux de *Lactuca virosa*, s'écoulant des parties supérieures des tiges et desséché à l'air, une grandeur déchue. Les louanges, qu'ont adressés à ce succédané hautement prisé de l'opium PLINE et DIOSCORIDE, sont à tel point oubliés qu'on ne le signale même plus dans les dernières livraisons des périodiques thérapeutiques. Le dernier examen pharmacologique relatif à ce produit date de 1876 et a été fait par SKWORZOW, de Moscou. Cet auteur vit sous son influence diminuer l'excitabilité réflexe, il constata la dépression du coeur, de la tension sanguine et de la respiration; le sommeil ne fut trouvé que médiocre et la mort survint par paralysie du coeur.

Les éléments constitutifs de la laitue (thridax) sont: une substance végétale indifférente, insoluble dans l'eau, narcotique, la lactucéine ou lactucone $C_{20} H_{32} O_2$ ou $C_{28} H_{44} O_2$, qui par ébullition en présence de l'alcali et de l'acide acétique se transforme en lactucol $C_{13} H_{20} O$ (FRANCHIMONT trouva dans la laitue française un corps semblable à la lactucéine, qu'il appela gallactolucone); puis en partie un alcaloïde bien connu du groupe de la tropine, l'hyoscyamine. C'est ainsi que, comme l'a montré DYMOND, on trouve dans la famille des composées un mydriatique du groupe de solanées. La présence de l'hyosciamine dans le lactucarium explique probablement son emploi fréquent contre les toux (voy. Extrait de jusquiame). Mais il faut en appeler aussi aux substances indifférentes, solubles dans les graisses, pour expliquer les propriétés

narcotiques légères du lactucarium, qui conduisent quelquefois à un empoisonnement. Notre Pharmacopée signale comme dose maxima par prise 300 mgr., par jour 1 gr. En cas d'idiosyncrasie vis-à-vis de l'opium, où je recourus avec succès au lactucarium (car j'ai aussi été partisan du lactucarium) je prescrivis presque toujours les doses maximales. Le mode d'administration est la forme pilulaire. Aujourd'hui la lactucarium est presqu' entièrement remplacé par les antithermiques analgésiques (et le bromure de potassium).

A côté des succédanés de l'opium cités dans la Pharmacopée, le gelsemium, le haschisch et le lactucarium, on a recommandé encore toute une série de substances dans les divers pays et à diverses époques, pour remplacer l'opium. Ainsi p. ex. la *Piscidia erythrina* (Jamaïca-dogwood), une plante narcotique beaucoup employée dans l'Amérique du Sud et du Centre, appartenant à la famille de Papillionacées, qui est employée dans la pêche, pour engourdir les poissons sans les tuer. Malgré les chaudes recommandations de l'extrait fluide de piscidia erythrina comme hypnotique et comme calmant de la toux, recommandations recueillies dans les Jahresberichte de Kobert pour 1884, malgré le fait qu'on a retiré du piscidia comme principe actif une substance amère cristallisable, la *piscidine* $C_{29} H_{48} O_8$, qui n'est pas un glucoside, la piscidia n'a pas pu faire sa brèche en Europe.

En second lieu vient la *grande chélidoine*, *chelidonium majus*. Ce corps a une longue histoire. C'est une papavéracée, renfermant un suc laiteux jaune et, d'après la théorie des signatures, il serait donc indiqué dans l'ictère (I, p. 34). La chélidoine produit une forte irritation locale et on l'employa jadis souvent comme purgatif. En 1892 H. Meyer fit ressortir l'identité d'action de la chélidonine et de la morphine. Mais la chélidonine n'est pas le seul alcaloïde renfermé dans la chélidoine. Celle-ci en compte au moins cinq: la chélidonine $C_{20} H_{19} NO_5 + H_{20}$, la α-homochélidonine $C_{21} H_{20} NO_5$, la β-homochélidonine $C_{21} H_{21} NO_5$, la chélérythrine $C_{21} H_{17} NO_4$, qui est quasi identique avec la sanguinarine et enfin la protopine $C_{20} H_{17} NO_5$, qui se rencontre aussi à côté de la cryptopine dans l'opium et qui est identique avec la macleysine (Eykman). Depuis la recommandation de Meyer on a fréquemment prescrit l'extrait de chélidoine, la chélidonine, la chélélysine de Orlow, comme antinévralgique, hypnotique et narcotique dans les cas de carcinome (Denissentis, Bereskin-Legrand, Winter et Schmidt, Guth, Ivanow). Mais les succès obtenus ne furent pas les mêmes. Meyer, il est vrai, a soutenu, que dans les alcaloïdes des papaveracées, qu'on essaie sur les animaux, on peut distinguer trois groupes, dont le *premier* se compose de la *morphine*, mais

aussi de la chélidonine et de l'homochélidonine, le second de la codéine, de la papavérine, de la laudanosine, de la narcotine, de l'hydrocotarnine, de la sanguinarine, de la thébaïne, de la laudanine et de l'hydrastine (III, p. 70) et le troisième de la protopine, de la β-homochélidonine et de la cryptopine; mais en clinique il ne ressort rien de l'identité de l'extrait de chélidoine avec l'opium, de la chélidonine avec la morphine. La véritable et bonne préparation de chélidoine, capable de remplacer thérapeupeutiquement l'opium et la morphine, n'est pas connue jusqu'ici. Je ne puis donc pas jusqu'à nouvel ordre me rallier à l'emploi en clinique de la chélidoine ou de ses alcaloïdes comme succédané de l'opium. Et vous me permettrez, j'espère, de garder le silence sur les autres succédanés de l'opium.

NONANTE-ET-UNIÈME CONFÉRENCE.

Névrotiques encéphaliques dépresseurs. Sédatifs. Bromures.

Importance des sédatifs. A. Sédatifs généraux. B. Sédatifs respiratoires.

F. c. β. 4. A. Sédatifs généraux. Bromures et composés bromés. Division en sels inorganiques et en composés organiques. F. c. β. 4. A. aa. Bromures. I. *Bromure de potassium.* Manière dont il se comporte dans l'organisme. Rétention. Répartition du bromure dans les globules du sang et le plasma sanguin, dans les organes. Décomposition des composés bromés au niveau de la surface cutanée en vertu de processus analogues à ceux qui interviennent pour les composés iodés. Substitution de HBr à HCl. Action locale du bromure de potassium. Action des solutions de BrK sur le système nerveux. Expériences de Krosz, Loewald, Amburger relatives à l'action hypnotique indirecte. Action du BrK sur les organes des sens, en cas de piqûre de 4e ventricule, sur l'excitabilité cérébrale. Action sur l'excitabilité réflexe. Action sur le coeur, la respiration, la pression sanguine; origine cérébrale probable de cette action. Action sur les nerfs périphériques. Action sur le coeur isolé, ou sur le coeur en cas d'injection dans le sang. Action du potassium Action du BrK sur les échanges organiques. Bromisme et cachexie bromique. Discussion au sujet de l'élément actif: K ou Br. Action de Br et de BrH.

Emploi thérapeutique: dans l'épilepsie, dans les cas d'excitabilité réflexe exagérée, dans les cas d'intoxication saturnine et mercurielle, dans les cas de médication iodée. Mode d'administration et doses. Pouvoir de résistance de l'homme vis-à vis du bromure de potassium. Contre-indications. Combinaisons du BrK avec l'opium. Bromidia. Emploi du BrK en lavements, et pour favoriser la solubilité du brome. II. *Bromure de sodium.* Action sédative. *Emploi thérapeutique:* Dosage. Théorie de Richet et Toulouse relative à l'utilité d'une absorption moindre de sel marin en cas d'administration de bromure de sodium. III. *Bromure d'ammonium. Emploi thérapeutique:* Polybromures d'Yvon, eau bromée d'Erlenmeyer. IV. Bromure de lithium. V. Bromure de rubidium et d'ammonium. VI. Bromure de strontium. VII. Bromure d'or.

Dans une de nos conférences précédentes (III, 556), nous avons défini les narcotiques dépresseurs sédatifs, envisages au point de vue pharmacothérapique, des médicaments à action hypnotique indirecte, auxquels le médecin recourt pour combattre des phénomènes d'irradiation ou d'ordre réflexe d'une intensité excessive. Les agents thérapeutiques qui rentrent dans ce groupe ne sont donc ni directement hypnotiques, ni directement analgésiques. Les grands centres de l'écorce cérébrale ne sont sensibles à leur action que

d'une façon toute spéciale. Ils ne donnent lieu ni à des phénomènes d'ivresse, ni à des représentations fantastiques, ni à des hallucinations; ce qui caractérise leur mode d'action, c'est que, sous leur influence, l'excitabilité réflexe du système nerveux central tout entier, tant du cerveau que de la moelle, est considérablement diminuée. Certains d'entre eux ont une action toute spéciale sur l'excitabilité du centre respiratoire, de sorte que bien avant que la sensibilité des centres psychomoteurs se trouve diminuée, celle du centre respiratoire est, ou abolie, ou notablement diminuée. Par suite de cette particularité, nous divisons les sédatifs en deux groupes: 1°. ceux dont l'action s'exerce sur le système nerveux central tout entier, sans se porter plus spécialement sur certaines parties, F. c. β. 4 A et 2°. ceux qui présentent une affinité spéciale pour le centre respiratoire, F. c. β. 4 B. Aux premiers convient le nom de sédatifs généraux, aux derniers celui de sédatifs respiratoires.

Au point de vue chimique, on trouve dans le groupe des sédatifs des *alcaloïdes*, narcotiques, basiques, auxquels s'applique la remarque faite à propos de la morphine, des *composés bromés et des sels métalliques*, pour lesquels il ne peut être question d'une combinaison avec des substances protéiniques, et *un composé hydrogéné très volatil et faiblement acide: l'acide cyanhydrique*, que l'on ne saurait ranger parmi les narcotiques indifférents dans le sens attaché à ce qualificatif par Overton, bien qu'il présente avec ceux-ci quelque analogie.

Au groupe des sédatifs généraux appartiennent les composés et quelques sels métalliques, au groupe des sédatifs respiratoires appartient l'acide cyanhydrique. Dans les deux groupes on rencontre des alcaloïdes. Si l'on se base sur le but poursuivi par le médecin par l'administration de ces agents thérapeutiques, on rangera les composés bromés, les sels de zinc, l'aconitine parmi les sédatifs généraux, l'eau de laurier-cerise, la lobélie, le québracho parmi les sédatifs respiratoires.

J'aborde l'étude des sédatifs généraux et notamment des F. c. β. 4 A *Bromures et composés bromés*, ces prototypes des agents sédatifs, si souvent mis à contribution dans notre siècle de nervosisme, pour diminuer, émousser une excitabilité exagérée, sans restreindre notablement l'activité du sujet ou troubler ses habitudes. Les sels de brome sont connus comme antinervins depuis le milieu (1850) du dernier siècle. A la clinique de Puche, Ramès et Hutte étudièrent sur de nombreux malades l'action calmante du bromure de potassium, par l'emploi duquel Andral en 1838 avait constaté fortuitement une diminution de la douleur dans un cas d'arthrite. Antérieurement on avait essayé sans succès d'élever le bromure

de potassium au rang de succédané de l'iodure de potassium d'abord comme antiscrofuleux et plus tard comme antisyphilitique. En 1851 et 1853 CH. LOCOCK signala l'action remarquable du bromure de potassium dans l'épilepsie. C'est à partir de ce moment que les bromures occupent dans l'arsenal thérapeutique une place dont l'importance est indiquée par le fait que la consommation du bromure de potassium dans les hôpitaux de Paris était en 1855 de 3 kilogrammes et qu'en 1875 elle s'élevait à 730 kilog. Peu à peu on employa comme sédatifs à côté du bromure de potassium, d'autres bromures et composés bromés, de sorte qu'actuellement parmi les préparations bromées usitées en thérapeutique nous pouvons distinguer les bromures inorganiques et les composés bromés organiques.

F. c. β. 4 A. aa. *Bromures inorganiques.* Les bromures employés en thérapeutique sont les bromures alcalins : bromures de *potassium*, de *sodium*, *d'ammonium*, de *rubidium ;* les bromures *alcalino-terreux* ; le bromure de *lithium ;* les bromures métalliques : *bromure d'or* (bromure de fer, bromure de zinc). Ce sont là des corps relativement simples ; pour lesquels l'action saline entre en ligne de compte quand il s'agit de bromures alcalins et alcalino-terreux ; quant aux bromures métalliques, ils présentent toutes les propriétés des sels métalliques. Nous donnerons la première place au généralissime de l'armée des bromures : le bromure de potassium.

F. c. β. 4. A. aa I. BROMURE DE POTASSIUM. Examinons tout d'abord comment se comporte dans l'organisme ce sel facilement soluble dans l'eau, aisément cristallisable et rapidement diffusible. Nous pouvons ici répéter presque littéralement ce que nous avons dit à propos de l'iodure de potassium. Peu de temps après l'administration du bromure de potassium, on peut démontrer la présence du brome dans les liquides de l'organisme et dans l'urine (l'urine comme telle, ou bien le sel de brome précipité par le nitrate d'argent et chauffé au rouge, est traitée par l'acide chlorhydrique, l'eau chlorée et l'hydrogène sulfuré) ; mais longtemps, très longtemps après qu'on a cessé l'usage du médicament, et bien plus longtemps que pour l'iodure de potassium, on trouve encore le brome dans l'urine. Douze jours à dix semaines après que la dernière dose de bromure a été administrée on peut encore déceler la présence du brome dans l'urine (CHITTENDEN et CULBERT). En vous parlant des iodures alcalins, je vous ai dit que le séjour prolongé de l'iode dans l'organisme doit être attribué à la circulation gastro-salivaire (III, p. 185). L'ingestion du bromure de potassium s'accompagne d'une *augmentation notable de la sécrétion salivaire.* Je vous ai également signalé les combinaisons de l'iode se produisant dans les tissus, etc. De même l'administration du

bromure de potassium donne lieu à une *circulation gastro-salivaire* et à des *combinaisons bromées dans les tissus* (présence de brome dans les cheveux, dans la glande thyroïde). Déjà en 1891 Ch. Féré a démontré qu'après l'usage du bromure de potassium, le bromure alcalin se trouve retenu fort longtemps dans les tissus, (principalement dans les tissus cartilagineux et osseux). Doyon a trouvé 2 gr. de brome dans le cerveau d'une malade morte de la scarlatine, qui avait pris du bromure de potassium pendant un an. Rosenthal a publié dans le temps un tableau indiquant la quantité de brome trouvée dans les divers organes d'un chien auquel on avait administré du bromure de potassium et de la peptone bromée. Voici ce tableau :

Quantité de Brome pour 100 p. de matière sèche, après ingestion de:

	Brom. de potassium.	*Peptone bromée.*
Reins	0.22	0.19
Rate	0.14	0.08
Cerveau	0.09	0.08
Pancreas	0.12	0.09
Foie	0.16	0.15
Muscles	0.06	0.05

Ce sont les organes dont l'irrigation sanguine est la plus riche (tout comme pour les iodures alcalins), qui contiennent le plus de combinaisons bromées. Mais cette rétention explique-t-elle suffisamment pourquoi les bromures séjournent d'une manière prolongée dans l'organisme? En se basant sur les théories récentes de la chimie physique, Nencki et Schoumow-Soumaloff, Kunkel, Buchner (O.) et Fessel ont jeté une lumière nouvelle sur le mécanisme de cette rétention. Les sels haloïdes des métaux alcalins peuvent se substituer l'un à l'autre par équivalence moléculaire. Or, il résulte des recherches expérimentales qu'après ingestion de bromure de potassium, le chlore et le brome sont contenus dans la masse totale du sang en proportion telle, que l'on peut admettre que le sang dans sa totalité contient (l'évaluation se faisant en combinaison sodique) 0.52 °/₀ de bromure de sodium et 0.3 °/₀ de chlorure de sodium (Kunkel). Si l'on examine à part les globules sanguins et le sérum sanguin après l'administration du bromure de potassium, on constate que le sérum contient 0.46 °/₀ NaBr pour 0.29 °/₀ NaCl, et que les globules sanguins contiennent 0.58 KBr, pour 0.31 KCl (Buchner). Fessel qui a recherché la teneur en Br du sang et des organes chez le chien, a trouvé dans le sang frais et dans les organes, après administration de BrNa:

Quantité de Brome et de Chlore en gr. pour 100.

	Après ingestion de 14 gr. Br.		Après ingestion de 7.5 gr. Br.	
	Brome.	*Chlore.*	*Brome.*	*Chlore.*
Dans le sérum sanguin	0.167	0.207	0.138	0.260
Dans les globules sanguins..	0.148	0.226	0.086	0.205
Dans le cerveau	0.013	0.142	0.024	0.113
	(non débarrassé du sang).		(presque exsangue).	
Dans le foie...............	quantité très minime.			
Dans les reins.............	0.012	0.326	0.046	0.176

NENCKI et SCHOUMOW-SIMANOWSKY, qui administrèrent 38 gr. de BrNa à un chien de 19 kilogr. dans l'espace de 10 jours, trouvèrent la proportion suivante dans le sang et les organes.

	Quantité de Br.	Cl.
Sang..................................	0.34—0.38	0.198—0.211
Cartilage articulaire.....................	0.449	0.283
Reins	0.262	0.114
Moelle osseuse..........................	0.161	0.067
Urine	0.085	0.127

C'est principalement au début que la rétention du brome est considérable; au bout de deux à trois semaines d'usage régulier, l'ingestion et l'élimination s'équilibrent.

Le bromure de potassium est-il décomposé dans l'organisme, dans les organes, en ses éléments constituants? Nous nous sommes déjà posé cette question à propos de l'iodure de potassium, et pour le BrK elle a été résolue affirmativement par BINZ et BILL. BINZ admet, en effet, une décomposition chimique qui met en liberté, momentanément il est vrai et à l'état naissant, le brome qui exercerait une action narcotique à l'instar de l'iode et du chlore. BILL base son opinion sur le fait qu'après l'ingestion du bromure de potassium l'urine contient un excédent de sels de potassium, qui correspond à la quantité de K contenue dans le BrK ingéré, alors que l'élimination du brome n'est complète qu'au bout de plusieurs jours. A mon avis, MONNIKENDAM est dans le vrai lorsqu'il attribue ce résultat à l'élimination lente du sel de brome et qu'il montre que l'on peut retrouver dans l'urine le brome aussi bien que le lithium plusieurs jours après l'ingestion d'une dose unique de bromure de lithium; il signale à ce propos que la réaction du lithium par suite de sa plus grande sensibilité apparaît toujours plus tôt que la réaction du brome et persiste également plus longtemps. On ne saurait évidemment mettre en doute la dissociation du bromure de potassium en anions de brome et en kations de potassium, dans les solutions diluées, pas plus que la dissociation du chlorure de sodium en Cl-anions et en Na-kations; seulement, comme la chimie physique nous l'apprend, cette dissocia-

tion est une propriété commune à toutes les solutions diluées, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de l'organisme. Elle ne dépend en aucune façon des processus vitaux, ni du protoplasme vivant, de sorte qu'on ne saurait la ranger parmi les attributs propres à l'organisme vivant. L'hypothèse de BUNGE relative à la décomposition du NaCl par les sels potassiques ne trouve pas davantage ici son application. De même que les iodures alcalins (III, 284), les bromures alcalins se comportent dans le milieu intérieur comme des sels facilement diffusibles, qui aussi bien que les nitrates, les sulfates, les phosphates, subissent là comme ailleurs des processus de dissociation mais nullement une décomposition chimique, et qui, plutôt que d'être décomposés en leurs éléments constituants, participent à des phénomènes de synthèse.

Toutefois ce qui est vrai pour le milieu intérieur, ne l'est plus pour la *peau et les muqueuses.* Tandis que dans le premier cas la réaction est constamment alcaline, que la *dilution est considérable* par suite du passage du bromure de potassium dans le sang et dans les liquides tissulaires, que les ferments et les organismes de la putréfaction font défaut, dans le second cas au contraire la réaction est fréquemment acide, la concentration est relativement forte, les bactéries nombreuses occupant la surface cutanée exercent leur action. De même que pour les iodures, on peut observer consécutivement à l'emploi des bromures alcalins, des affections inflammatoires de la muqueuse buccale, etc., mais surtout des phénomènes inflammatoires du côté de la peau, des éruptions cutanées. Le coryza, l'angine, le catarrhe nasal, le gonflement oedémateux de la luette sont infiniment plus rares qu'après l'emploi des iodures. On observe assez fréquemment la fétidité de l'haleine, qui reste jusqu'ici inexpliquée, et parfois se produit une stomatite qui rappelle la stomatite mercurielle (MARANDON DE MONTYEL). La conjonctivite, l'oedème de la face, l'oedème de la glotte, la trachéite, la bronchite ne se produisent qu'exceptionnellement. Par contre les *éruptions cutanées* s'observent souvent, particulièrement *l'acné*, qui dépare la peau du visage, du cou, des bras et des jambes et constitue fréquemment chez la femme et chez la jeune fille une pierre d'achoppement. Le bromure de potassium peut encore donner lieu à de *l'érythème*, éruption maculo-papuleuse, ulcéreuse, tuberculeuse, que LEWIN a décrite avec un soin tout particulier et que PINO a désigné sous le nom de „bromoderma nodosum fungoïdes". Parfois aussi on observe *l'urticaire* et *l'eczéma* (JAQUET). La cause de ces éruptions doit également être recherchée dans la *mise en liberté du brome.* L'hypothèse suivant laquelle il s'agirait dans l'espèce d'une névrose vasomotrice est de moins en moins soutenable; on sait aujourd'hui que l'éruption dépend cer-

tainement aussi de la quantité de brome qui s'élimine par la peau. De même que pour les sels iodés, j'interprète la mise en liberté du brome par la présence d'une trace de bromate (produit sous l'influence des bactéries), d'acide gras libre et de bromure alcalin, non altéré. Sans aucun doute la mise en liberté de l'iode à la surface des muqueuses et de la peau s'effectue plus facilement que celle du brome. Les composés alcalins de l'iode constituent des corps moins stables que les composés bromés et chlorés correspondants. C'est ainsi qu'une solution d'iodure alcalin, lorsqu'elle n'est pas préparée avec un soin tout particulier, contient fréquemment une trace d'iode. Notre pharmacopée exige qu'une solution d'iodure de potassium fraîchement préparée ne contienne pas d'iode, mais elle ne fait aucune allusion à la mise en liberté du brome dans une solution de bromure de potassium. *L'ingestion du bromure de potassium expose donc beaucoup moins* à l'inflammation locale de la bouche et des parties avoisinantes que celle de l'iodure de potassium. Par contre là où le bromure de potassium *s'élimine* le danger de mise en liberté du brome *n'est pas beaucoup* moins grand que pour l'iodure de potassium. Outre les phénomènes inflammatoires que nous avons signalés, on peut encore observer l'uréthrite et la vaginite à la suite de l'administration du bromure de potassium. Dans l'estomac se forme de l'acide bromhydrique en quantité extrêmement petite, qui se substitue momentanément à une petite quantité d'acide chlorhydrique libre (Putzeys, Sansoni et Battistini, Nencki, Külz).

Vous savez maintenant de quelle manière se comportent les solutions de bromure de potassium à l'intérieur de l'organisme et au niveau de la surface cutanée. J'ai à peine besoin de fixer votre attention sur les propriétés organo-décursives très marquées de tous les bromures; nous en avons un exemple éclatant dans l'intoxication bromique survenue chez le nourrisson d'une épileptique, auquel le bromure de potassium avait été administré pendant la grossesse et dont l'urine contenait du brome d'une façon très nette (Lewin).

L'action locale du bromure de potassium est une action saline, et plus spécialement l'action saline qui caractérise les sels de potassium (Grützner). Les nausées, les vomissements, la diarrhée, les douleurs abdominales que l'on observe parfois à la suite de l'administration de BrK résultent de ce que le sel est administré en solution trop concentrée. A un certain degré de concentration le bromure de potassium irrite les nerfs sensitifs mis à nu, mais l'action du BrK parait ici moins marquée que celle des solutions équivalentes de NaCl, bien que les sels de potassium soient plus irritants que les sels de sodium. Si l'on considère la diffusion rapide du bromure de potassium, l'action locale de ce sel n'est qu'acces-

soire. Aussi les cas d'intoxication par le bromure de potassium en substance ou en solution concentrée (25°/₀) sont-ils assez rares (Bimsenstein).

L'action résorptive du BrK a été étudiée chez l'homme normal par Krosz, qui s'est servi dans ses expériences de solutions *paraissant* n'exercer aucune action locale (il ne tint pas compte du degré de concentration de la solution, et administra dans l'espace de 5 à 15 minutes à deux reprises une dose de 5—8 gr. dans un verre ou un demi-verre d'eau). Cet auteur observa régulièrement de la *céphalalgie frontale*, *la disparition presque complète de l'excitabilité réflexe à la base de la langue* et au niveau de la *muqueuse palatine et pharyngée* (l'attouchement au moyen d'une plume ne provoquait ni nausées, ni aucun autre phénomène: Huette), la *diminution de la mémoire*, *l'obnubilation de la pensée* et le *ralentissement dans l'articulation de la parole*, de la fatigue mais sans somnolence. Tous ces phénomènes peuvent être mis sur le compte de la dépression des centres cérébraux.

Arrêtons-nous tout d'abord à l'action du BrK sur les fonctions psychiques. Löwald a étudié d'une manière plus précise, sous la direction de Kraepelin, ce qu'il appelle l'action du brome. Il s'est servi dans ses expériences du bromure de sodium administré à faibles doses (2 à 4 gr.); de ce fait, l'action du potassium se trouve donc exclue, mais il est plus exact de dire qu'il a étudié l'action du bromure de sodium sur l'état psychique. Il résulte d'une manière générale de ses recherches que le bromure de sodium a la propriété de faire disparaître certains états d'inhibition qui s'accompagnent de sensations désagréables et permet d'apprendre plus facilement par coeur des syllabes dépourvues de sens. Peut-être la facilité de compréhension est-elle légèrement augmentée, mais la mémoire des chiffres est très manifestement affaiblie. Sur les autres opérations psychiques, le bromure de sodium s'est montré sans influence. Malheureusement les expériences de Krosz et de Ewald diffèrent trop entre elles au point de vue de la concentration moléculaire, de la dose, et de la nature du bromure employé, pour qu'on puisse en déduire: 1°. si tous les effets sur les fonctions psychiques observés par ces auteurs sont dus au brome, ou si dans les expériences de Krosz, ils sont dus pour une part au potassium; 2°. si les troubles de la mémoire, des processus d'idéation, de la parole, observés par Krosz ne sont pas dus à ce que dans ses expériences les doses de bromure furent plus élevées et la solution bromurée plus concentrée. Quoi qu'il en soit, la concordance entre les résultats de l'expérience clinique et ceux de l'expérimentation physiologique sont frappants.

La fatigue, l'hébétude, l'indifférence et la stupeur, qui dépen-

dent de l'état de concentration et de la dose, provoquent indirectement le *sommeil* (KRAEPELIN). On peut donc partager complètement l'opinion d'AMBURGER, lorsqu'il se refuse à mettre le BrK sur le même rang que l'opium et le chloral, mais on doit se séparer de lui lorsqu'il considère l'action hypnotique comme résultant exclusivement de la suggestion. Je suis le dernier à méconnaître l'importance considérable de la suggestion, qui est un agent psychique incomparable, qu'on ne saura jamais trop louer. Mais en dehors de toute suggestion, chez des sujets ignorant la nature du remède qui leur était administré, et même chez des animaux, le bromure de potassium provoque indirectement le sommeil grâce à la lassitude, l'indifférence et l'hébétude qu'il détermine, peut-être bien aussi par la disparition des sensations de malaise. Chez les malades à système nerveux irritable, la disparition du sentiment de malaise, et la production d'une sensation de lassitude et d'hébétude exercent une action hypnotique indirecte des plus précieuse. D'ailleurs les expériences de KREMER, FÉLIZET, ALBERTONI confirment les données de l'expérience clinique. KREMER constata après l'administration du bromure de potassium une diminution de la sensibilité tactile au moins aussi importante que celle produite par la morphine. FÉLIZET observa qu'après l'usage du bromure de potassium, la piqûre du plancher du 4e ventricule ne détermine pas la glycosurie chez le chien. Enfin ALBERTONI vit qu'après administration du BrK, l'excitation électrique du cerveau mis à nu ne provoque plus de convulsions épileptiques. Bref, les auteurs sont unanimes à déclarer qu'après l'usage prolongé du bromure de potassium les organes des sens sont émoussés; que même des impressions sensorielles fort vives ne donnent lieu qu'avec une extrême difficulté à des phénomènes d'irradiation et à des phénomènes réflexes; que par conséquent l'hébétude, l'indifférence, la stupeur sont l'expression d'une *diminution de l'excitabilité réflexe et d'un affaiblissement des phénomènes d'irradiation dans l'écorce cérébrale.*

Ce qui démontre encore la diminution de l'excitabilité réflexe, c'est la disparition du réflexe de la luette et du pharynx, constatée par PUCHE et HUELTE, et que l'on observe assez fréquemment chez les malades après l'usage du bromure de potassium. On ne peut songer à voir dans ce phénomène l'action locale d'une solution saline concentrée, car il se produit au moins une heure après l'ingestion du bromure, sans compter qu'il fait défaut quand on se sert de solutions équimoléculaires de chlorure de potassium, tandis qu'on l'observe avec les solutions équimoléculaires de bromure de sodium (KROSZ).

Les recherches de PUCHE nous ont appris en outre que le bromure de potassium produit l'insensibilité de l'oeil et de la peau aux

brûlures et aux piqûres. Ce sont là incontestablement des réflexes cérébraux. *L'abolition de l'excitabilité réflexe spinale* fut démontrée pour la première fois d'une façon péremptoire par Meihuizen. Il m'est facile de répéter son expérience sur cette grenouille, à laquelle on a fait une injection hypodermique de bromure de potassium et dont le cerveau a été séparé de la moelle. Au moment où je place la patte de l'animal dans l'acide sulfurique dilué, je mets en marche un métronome qui me permet de déterminer d'une manière précise le temps qui s'est écoulé quand l'animal retire sa patte de l'acide. La même expérience étant exécutée avec une grenouille normale, on constate que la grenouille injectée au moyen de la solution de bromure de potassium laisse tranquillement sa patte plonger dans l'acide sulfurique, tandis que la grenouille normale a retiré la sienne presque immédiatement. Le degré de concentration de la solution employée par la plupart des expérimentateurs (20°/₀) a certes été trop élevée (équimoléculaire avec ± 10°/₀ de chlorure de sodium), pour que le résultat de l'expérience ne puisse être contesté et notamment pour qu'on puisse exclure l'action saline; mais l'effet est tout aussi net lorsqu'on se sert d'une solution plus diluée de bromure de potassium. La cause première de l'action sédative doit donc être cherchée dans une diminution de l'excitabilité réflexe du cerveau et de la moelle. On peut se demander si la même influence s'exerce sur la moelle allongée. Cette question n'a pas reçu, à mon avis, une solution définitive. Il est vrai que, sous l'influence du bromure de potassium, l'action du coeur se ralentit, la pression sanguine s'abaisse, les mouvements respiratoires deviennent plus lents. Mais rien n'empêche de considérer ce dernier phénomène comme étant d'origine cérébrale, pour autant tout au moins qu'on l'observe après l'administration interne du bromure de potassium, comme dans les expériences de Krosz par ex., et je crois que c'est dans le cerveau qu'il faut chercher le centre respiratoire sur lequel le bromure de potassium porte tout d'abord son action. D'autre part Köhler admet une paralysie importante du centre vaso-moteur, laquelle aurait pour conséquence un abaissement notable de la pression sanguine, et qui s'observe chez l'animal lorsqu'on injecte le bromure de potassium dans le sang. Mais il importe de faire remarquer que les résultats obtenus par l'injection intraveineuse de bromure de potassium, à laquelle de nombreux expérimentateurs ont eu recours, mérite fort peu de confiance. On a, en effet, perdu de vue l'isotonie et on a injecté parfois des solutions d'un degré de concentration tel, que l'action saline devait nécessairement intervenir (ainsi, divers auteurs ont signalé des convulsions à la suite de l'injection de BrK: Krosz, Kobryner). D'autre part

la diminution de la pression sanguine et la paralysie cardiaque observées après injection de BrK dans le sang, ne peuvent nullement être mis sur le compte de la paralysie du centre vaso-moteur, mais sont la conséquence bien compréhensible de la paralysie du myocarde. Je considère encore comme étant d'origine centrale la diminution de l'appétit sexuel et le ralentissement des fonctions menstruelles (Ernst), qui s'observent sous l'influence du bromure de potassium.

Au point de vue pharmacothérapeutique, l'action du BrK sur le système nerveux périphérique n'entre pas en ligne de compte. Elle ne se manifeste ni à dose toxique, ni à dose mortelle. La mort se produit par arrêt du coeur, par arrêt de la respiration, bien avant que se manifeste l'action du bromure de potassium sur les nerfs et sur les fibres musculaires striées. Même dans les cas d'intoxication mortelle, la dose de BrK contenue dans le sang est beaucoup trop minime pour qu'au contact des muscles il puisse se produire dans ceux-ci quelque altération fonctionnelle. Waller et Grützner ont déterminé expérimentalement l'action des solutions équimoléculaires de NaCl, KBr et KI sur les nerfs moteurs et ont constaté que l'action du potassium est prédominante, à tel point que KCl, BrK et IK donnent lieu à des effets identiques. Les altérations que subissent les fibres musculaires striées et lisses sous l'influence de solutions de sels de potassium vous est suffisamment connue (II, 357, 358), pour qu'il soit nécessaire de m'arrêter à l'action du bromure de potassium, laquelle est de tout point identique.

Je me demande même si la paralysie cardiaque chez l'homme est jamais d'origine périphérique, est jamais due à la sensibilité spéciale du myocarde et des ganglions cardiaques aux sels de potassium et en particulier au bromure de potassium. Au cours d'expériences qui avaient pour but de préciser aussi exactement que possible le rapport qui existe entre le degré de concentration des solutions et l'intensité de leur action physiologique, j'ai pu me convaincre, en étudiant l'influence exercée par une solution de bromure de potassium sur le coeur isolé de grenouille, que ce rapport existe d'une façon manifeste. Aussitôt que l'on fait traverser le coeur par du sang renfermant du BrK, on observe un effet chronotrope positif et un effet inotrope négatif, c.-à-d. que la fréquence des battements cardiaques augmente considérablement tandis que leur intensité diminue rapidement. Mais pour que cet effet se produise, il faut que la teneur du sang en bromure de potassium atteigne un certain degré de concentration, et je doute que ce degré puisse jamais être atteint chez l'homme par l'administration médicamenteuse. On ne connaît aucun cas d'intoxication où le sang contenait une dose de BrK suffisante pour déterminer

la paralysie du myocarde et des appareils ganglionnaires. Dans le cas d'intoxication mortelle relate par GREENLESS, la dose quotidienne avait été seulement de 3 × 1.625 gr. D'ailleurs les phénomènes que l'on observe chez l'homme dans les cas d'intoxication : l'irrégularité du pouls, les palpitations intenses, le coma profond et l'arrêt de la respiration précédant celui du coeur, plaident fortement contre l'existence d'une paralysie du myocarde dans ces conditions.

En même temps que se produit la dépression considérable du système nerveux central, on observe un *abaissement de la température* plus ou moins marqué suivant la dose de bromure de potassium employée. Cet abaissement de la température n'a guère attiré l'attention. Par contre l'action du BrK sur les échanges nutritifs a fait l'objet de divers travaux. RABUTEAU, SCHULTZE, CHITTENDEN et CULBERT, STRÜBING ont étudié cette question. L'augmentation d'urée constatée par ces auteurs est la conséquence d'une diurèse plus active, que MONNIKENDAM a également constatée sous l'influence du bromure de potassium. Mais en réalité les échanges organiques ne sont pas influencés, du moins lorsqu'on s'en tient aux doses thérapeutiques. La tentative de STRÜBING, qui a cru trouver la preuve d'une désassimilation plus active de la substance nerveuse dans la proportion où l'acide phosphorique et l'azote s'éliminent, dans le rapport entre P et N contenus dans l'urine, a abouti à un échec.

Depuis que le bromure de potassium est devenu l'agent chimique thérapeutique par excellence de l'épilepsie, depuis que le bromure de potassium et les bromures alcalins sont devenus pour ainsi dire un remède populaire, dont on ne peut espérer d'effet utile qu'après une administration prolongée, depuis cette époque nous connaissons le *bromisme*, de même que nous connaissons le morphinisme, etc. L'empoisonnement chronique par le brome (c'est intentionnellement que je dis par le brome, car le bromure de sodium et le bromure d'ammonium donnent lieu aux mêmes phénomènes) se manifeste en général par l'apathie, l'hébétude, l'indifférence, la lenteur dans la parole et dans les actes, l'insensibilité des muqueuses nasale et buccale ainsi que de la peau dans quelques cas, la pâleur de visage, l'inappétence, l'affaiblissement des réflexes tendineux, la diminution de l'appétit sexuel. Chez l'animal l'intoxication chronique par le brome donne lieu à des lésions dans la moelle épinière qui ne diffèrent guère de celles qu'on observe dans l'empoisonnement chronique par la cocaïne, la nicotine et l'antipyrine. Outre une désagrégation manifeste de la substance chromatique dans les cellules ganglionnaires, on observe la dégénérescence des cordons de BURDACH et de GOLL (PANDER). Chez l'homme on ob-

serve parfois de l'excitation maniaque, des hallucinations de l'ouïe et de la vue. Il semble que dans ces cas on ait affaire à des individus spécialement prédisposés (les mêmes phénomènes se produisent en diverses occasions sous l'influence de la même cause), chez lesquels se produisent des effets *contraires*. On peut parler de *bromisme aigu*, lorsque chez un sujet soumis depuis longtemps à la médication bromurée, l'action dépressive du bromure de potassium se manifeste avec une rapidité relative, par les symptômes que nous venons d'énumérer, tout comme s'il s'agissait de phénomènes d'accumulation. Enfin on peut encore observer la *cachexie bromique*, que pour ma part je préférerais appeler une cachexie bromo-potassique, parce qu'elle est la conséquence de l'action locale des sels potassiques quand leur administration est continuée pendant longtemps. Les sujets atteints de cachexie bromique sont pâles, ont mauvaise mine, présentent des troubles de l'appareil digestif, de l'anorexie, des douleurs stomacales et intestinales, de la diarrhée, etc. (Weir-Mitchell). En cas de bromisme il est indiqué de cesser l'administration du bromure; en outre Gowers recommande d'administrer la liqueur de Fowler (Muskens), de restreindre le chlorure de sodium dans l'alimentation. D'autre part on ne perdra pas de vue qu'il faut beaucoup de patience et un traitement psychique approprié.

Lewin parle d'une discussion doctrinale qui occupe les esprits. On discute sur le point de savoir si c'est le brome ou bien le potassium qui doit être considéré comme l'élément constituant actif du bromure de potassium. Pareille question a déjà été discutée à propos de l'iodure de potassium et des sels potassiques. En vous exposant l'action thérapeutique des sels de potassium, je vous ai fait voir que celle-ci ne dépend pas principalement du potassium, mais du sel comme tel (II, 359) et à propos de l'iodure de potassium, je vous ai montré que l'élément potassium est tout aussi important au point de vue de l'action physiologique et thérapeutique de l'iodure de potassium que l'élément iode, et que l'action de l'iodure de potassium est l'action du sel comme tel, de la molécule toute entière Il en est de même pour le bromure de potassium. Si après l'usage interne du BrK et du BrNa, le KCl des globules rouges se trouve remplacé en partie par du bromure de potassium et le NaCl du plasma en partie par du bromure de sodium, si Guttman, en injectant dans les veines une solution de bromure de potassium d'une concentration déterminée, a constaté une action paralysante sur le coeur qu'il peut également produire par l'injection d'une solution équimoléculaire de KCl, si Krosz produit, par l'administration interne d'une solution de bromure de potassium, une dépression du système nerveux central que l'on obtient

tout aussi bien avec une solution de bromure de sodium, on doit en conclure que cette discussion est oiseuse. Le bon sens nous dit que chacun des éléments constituants intervient pour une part dans l'action du médicament. La chimie physique nous apprend d'ailleurs que les anions bromiques exercent exclusivement leur action sur le système nerveux, tandis que les cations potassiques agissent sur le coeur et sur les muscles, mais que l'action sur le système nerveux doit également leur être attribuée pour une certaine part. Enfin l'expérience a établi que le chlorure de potassium ne saurait remplacer le bromure de sodium comme sédatif, que les solutions de bromure de sodium équimoléculaires avec les solutions physiologiques de chlorure de sodium sont indifférentes pour le coeur, que le muscle est aussi peu sensible à l'action du BrNa qu'à celle du ClNa (Blumenthal), et que si, chez le lapin on peut momentanément conjurer la mort imminente par perte sanguine grâce à l'injection intraveineuse d'une solution physiologique de sel marin, on atteint ce but tout aussi bien par l'injection d'une solution équimoléculaire de BrNa (ou de INa).

Pour avoir une idée parfaite de l'action du bromure de potassium, nous devons connaître l'action des ions bromiques aussi complètement que celle des ions potassiques, que Loew et d'autres ont étudié avec tant de soin. Les ions bromiques (pour l'étude desquels on s'est servi de solutions très diluées de brome, des solutions de 1 : 300000 et 1 : 400000) activent les processus de fermentation, mais d'une manière irrégulière et sans que cette action soit directement proportionnelle à l'état de dilution (Schulze, Biernacki). Le brome en solution à 1 : 20000 n'est pas encore toxique pour les algues, tandis que le chlore en solution à 1 : 100000 et l'iode en solution à 1 : 50000 déterminent la mort de ces organismes (Bokorny). Quant à appliquer ces données à la sensibilité des neurones aux iones bromiques, en vue d'interpréter l'action sédative des bromures, il ne saurait en être question jusqu'ici. La recommandation du brome comme remède préventif de la rage humaine, faite par Gaultier, équivaut à la recommandation d'un désinfectant énergique (I, p. 406). Cet auteur préconise l'injection hypodermique répétée, au voisinage de la morsure, d'un ou deux centimètres cubes d'une solution contenant 4 gr. de brome pour un litre (glycérine 250 gr., eau 750 gr., brome 4 gr.).

Emploi thérapeutique. J'ai dit que le bromure de potassium était le généralissime de l'armée des composés bromés. Aucun sel de brome, aucun composé bromé ne possède une valeur thérapeutique égale à celle du bromure de potassium, qui jouit de toutes les propriétés physico-chimiques et thérapeutiques de sels de potassium. La solution de ce sel a une saveur métallique désagréable,

que Cyx essaie de masquer par l'addition de vinaigre. Depuis plus d'un demi-siècle, nous employons ce sel pour diminuer l'excitabilité réflexe. Lorsque nous croyons devoir traiter un cas d'épilepsie par l'administration d'un agent chimique, le bromure de potassium constitue notre médicament de choix, qui jusqu'ici n'a été surpassé en efficacité par aucun autre agent chimique préconisé dans ce but. Et cependant cet agent chimique n'est ni plus ni moins qu'un *remède symptomatique*, qui est tenu de baisser immédiatement pavillon devant toute intervention ou opération capable de faire disparaître la cause de l'épilepsie. Bien que l'excitabilité réflexe ne joue nulle part un rôle aussi important que dans l'accès épileptique, Cantani cite une vingtaine de cas où les réflexes sont exagérés et où le bromure de potassium peut être utile. A mon avis toutefois, dans l'éclampsie il faut donner la préférence aux inhalations de chloroforme, dans le tétanos (Voisin, Butlin) au chloral, dans la chorée à l'arsenic, dans la toux spasmodique (Doolan) à la quinine. J'estime que le brômure de potassium est principalement indiqué dans les psychopathies peu graves s'accompagnant d'exaltation cérébrale et dans le groupe important des états hystériques et neurasthéniques, lorsque les malades sont sujets à l'insomnie. J'attache peu d'importance à son emploi dans le diabète, malgré la chaude recommandation de Robin. Lorsqu'il s'agit de combattre la sensibilité morbide des muqueuses buccale et pharyngée, l'excitabilité anormale des organes génitaux (priapisme, nymphomanie), le bromure de potassium peut rendre des services, bien qu'on puisse obtenir un résultat tout aussi satisfaisant par l'emploi d'autres agents chimiques; par contre dans l'empoisonnement par la strychnine, dans la syphilis et la scrofule, dans la malaria, etc. on peut parfaitement s'en passer. Pourrait-on, dans l'intoxication chronique par le plomb ou par le mercure, remplacer les solutions d'iodure de potassium par des solutions équimoléculaires de bromure de potassium (Husemann, Bucquoy)? Les recherches faites en vue d'élucider cette question sont insuffisantes, bien qu'elle en vaille la peine, tout comme la question de savoir si l'on peut prévenir les manifestations de l'iodisme et les phénomènes de l'intoxication par l'iodoforme, grâce à l'administration simultanée du bromure de potassium (Samter, Seldon Norris). C'est là un point de physico-chimie qui mérite d'autant plus d'attirer l'attention, que Fessel a constaté chez un chien de l'iode dans l'urine, après l'administration du bromure, bien qu'on ne lui eût donné aucun composé iodé Il est d'ailleurs à présumer que l'administration des bromures alcalins doit rendre plus active l'élimination de l'iodure de potasstum.

Mode d'administration et dosage. Le bromure de potassium sera

administré en solution, dans un mélange à parties égales d'eau de menthe poivrée ou d'eau de fenouil. On donnera la préférence à une solution à 2 ou 3°/₀. Notre formulaire indique une mixture contenant 10 gr. de bromure de potassium pour 300. Il est bon de diluer cette solution par l'addition d'un peu d'eau ou de lait. Le bromure de potassium se prête beaucoup moins à l'administration sous forme de poudre ou de pilules.

La doctrine suivant laquelle, dans le traitement de l'épilepsie, le bromure de potassium doit être administré à doses relativement élevées et pendant longtemps, pour qu'il donne le résultat voulu, a dès le début, été universellement admise et n'a pas été contredite. D'après Féré, il faut donner souvent 10 à 14 grammes par jour. Pour lui, le bromure de potassium est moins un médicament qu'un aliment pour les épileptiques, et son usage doit être continué pendant plusieurs années pour faire cesser les accès. La dose habituellement employée pour un usage prolongé est de 4 à 5 gr., bien qu'en général des doses moindres permettent d'atteindre le résultat désiré.

Dans le but de déterminer le pouvoir de résistance de l'organisme humain, Féré a injecté dans le blanc d'un oeuf de poule en voie de développement, des quantités déterminées d'une solution de bromure de potassium. Il conclut de ses expériences qu'une femme enceinte pourrait tolérer une dose quotidienne de 20 gr. de bromure de potassium sans qu'il en résulte quelque dommage pour le foetus. Dans ce calcul il n'est tenu aucun compte du degré de concentration, et pour ma part j'estime qu' il ne mérite aucune confiance.

Par contre je considère comme fort sensée le conseil de Petit, qui recommande d'augmenter lentement la dose de bromure de potassium, tous les 8 ou 15 jours de $^1/_2$ ou 1 gr., et qui indique comme dose maximale chez l'homme 6 à 9 gr.

Existe-t-il des *contre-indications à l'usage du bromure de potassium?* Sterling, qui laisse hors de compte les contre-indications des sels de potassium, signale l'anémie, le catarrhe des voies respiratoires, les affections cutanées, stomacales et intestinales, comme contre-indiquant l'usage des bromures d'une manière générale. Je dois faire remarquer qu'à mon avis les cas où un agent chimique déterminé est mal supporté ou est soi disant contre-indiqué, ne sont fréquemment que des cas mal diagnostiqués, où l'on s'est efforcé d'opposer à chaque symptôme un remède, sans rechercher suffisamment l'enchaînement des symptômes morbides constatés. Aussi je considère l'opinion de Sterling comme beaucoup trop vague, beaucoup trop générale, et j'estime qu'une solution diluée de bromure de potassium n'est nullement contre-indiquée dans tous les

cas d'anémie, d'affection cutanée, stomacale, intestinale. Par contre l'existence d'une affectiou rénale idiopathique me paraît constituer une contre-indication, et dans les cas de cette espèce où il serait nécessaire d'administrer le bromure, je donnerais la préférence au bromure de sodium.

Nous parlerons tantôt des *combinaisons de solutions de bromure de potassium* avec les solutions d'autres bromures alcalins. Je me bornerai à signaler ici la proposition faite par FLECHSIG de traiter l'épilepsie par *l'emploi combiné du bromure de potassium et de l'opium;* ce traitement a joui d'une certaine vogue il y a quelques années (HASKOWEC). Il n'a pas obtenu l'approbation générale, pas plus que celui proposé par BECHTEREF (CESARE), dont nous avons déjà parlé à propos de la codéine. BRUNTON vante *l'association du BrK au salicylate de soude* ($^1/_2$ de BrK, $^1/_2$—1 gr. de salicylate de soude) dans les cas de céphalée nerveuse s'accompagnant d'une irritabilité exagérée. En Amérique on emploie couramment un *mélange de bromure de potassium et d'hydrate de chloral*, que l'on vante comme un hypnotique de premier ordre et qui a été introduit en Europe sous le nom de *bromidia.* Suivant CABANÈS la composition du bromidia est la suivante: Bromure de potassium 6 gr., Hydrate de chloral 6 gr., Extr. de jusquiame et Extr. de chanvre indien āā 50 mgr., eau q. s. pour 32 gr. Cette mixture se prend le soir avant d'aller au lit par demi-cuillerée à café ou par cuillerée à café (correspondant à $^1/_2$—1 gr. de bromure de potassium et de chloral) répétée un certain nombre de fois de quart d'heure en quart d'heure ou de demi-heure en demi-heure. Une formule du même genre est celle préconisée par CABANÈS lui-même: Sirop d'hydrate de chloral 25 gr., Bromure de potassium 4 gr., Extr. de chanvre indien et Extr. de jusquiame āā 50 mgr., eau alcolisée 30 c.c. Chaque cuillerée contient 1 gr. de BrK et d'hydrate de de chloral. L'avantage de ce mélange consiste en ce qu'on n'a pas à craindre que la solution de chloral surnage au-dessus de la solution de bromure de potassium, dans le cas où l'on oublierait d'agiter la bouteille.

A *l'extérieur*, en solution à 2 ou 3%, le bromure de potassium mérite surtout d'être recommandé en *lavements* (MASTBOOM, KÖRNER), si on recherche sa résorption. Il ne se prête pas aux *injections sous-cutanées;* en inhalations ou lotions, on l'emploie rarement. Il me reste encore à signaler la grande solubilité du brome dans les solutions de bromure de potassium, solubilité que l'on met fréquemment à profit lorsqu'on se sert du brome comme antiseptique (I, 406).

II. Le deuxième bromure officinal est le BROMURE DE SODIUM. Comme préparation bromée, il a sa place à côté du bromure de

potassium. Il est sans action sur le coeur et sur les muscles. A ce point de vue on peut le comparer au chlorure de sodium; il est indifférent, lorsqu'on se propose de maintenir en vie le coeur isolé de la grenouille, qu'on se serve pour diluer le sang, de NaCl ou bien d'une solution équimoléculaire de bromure de sodium. Son action locale ne présente pas les caractères de l'action des sels potassiques. Il n'a pas la saveur métallique désagréable du bromure de potassium; les nausées, les troubles digestifs, les gastralgies, les diarrhées ne s'observent que rarement à la suite de son administration. L'action diurétique du bromure de sodium ne le cède pas à celle du NaCl, et MONNIKENDAM a pu se convaincre qu'après l'administration du bromure de sodium la quantité de chlorure de sodium contenue dans l'urine est notablement augmentée. *L'action sédative de ce sel sur le système nerveux* est incontestable, et plus d'une fois (NENCKI, FESSEL) on a constaté chez les mammifères, à la suite de l'ingestion de doses élevées de BrNa, de l'hébétude, de l'indifférence, de la cachexie bromique. Chez l'homme son administration donne moins fréquemment lieu au bromisme que le bromure de potassium, bien que des phénomènes de cet ordre aient été constatés d'une manière incontestable. J'ajouterai que les expériences de MEIHUIZEN relatives à l'excitabilité réflexe chez la grenouille, réussirent aussi bien avec les solutions de bromure de sodium qu'avec celles de bromure de potassium.

Emploi thérapeutique. Le bromure de sodium s'administre dans tous les cas où les sels de potassium sont mal tolérés et où l'action du bromure de potassium doit être soutenue; ensuite spécialement dans l'urémie (en lavement: PICK) et dans le glaucome (associé du sulfate de quinine), ainsi que dans la cure de démorphinisation, où son application a été qualifiée de „moderne et humaine" par MATTISON. La dose est généralement la même que pour le bromure de potassium (la mixture de notre formulaire est une solution à $3^{0}/_{0}$). Lorsqu'on emploie exclusivement le bromure de sodium dans le traitement de l'épilepsie, les doses nécessaires sont plus élevées que pour le bromure de potassium. Dans ces conditions le brome seul exerce une action thérapeutique; celle des ions potassiques n'entre pas en ligne de compte. C'est pour ce motif que la même intensité d'action exige pour se produire une dose de BrNa plus élevée que si l'on administre le bromure de potassium. En outre il n'est pas indifférent que le sel employé (qui contient en général des traces de potassium et, d'après les Pharmacopées allemande et italienne, doit être controlé au spectroscope au point de vue de la présence des raies du potassium) soit le sel contenant 4 molécules d'eau de cristallisation ou bien le sel déshydraté. Notre Pharmacopée prescrit d'employer le sel déshydraté. En passant je vous

dirai que KROSZ en 1876 a fort bien tenu compte des rapports entre BrNa d'une part, et BrK et ClNa d'autre part, bien qu'il ait commis l'erreur d'injecter dans le sang et dans les cavités du corps des solutions à 13 et à 17°/₀.

En proposant de réduire au minimum le sel marin dans l'alimentation des malades soumis à la médication par le bromure de sodium, RICHET et TOULOUSE ont fait preuve d'intelligence et d'un sens physico-chimique remarquable. Grâce à cette inanition relative, il espéraient obtenir, tout en administrant des doses de bromure de sodium beaucoup moindre, des effets thérapeutiques identiques à ceux qu'on observe en cas d'alimentation normale par l'administration de doses élevées. Leur espoir ne fut pas trompé. TOULOUSE, ROUX, RUMPF ont en effet, constaté qu'en réduisant la quantité de sel marin contenue dans les aliments, une dose de 2—3 gr. bromure de sodium par jour équivaut, au point de vue des effets thérapeutiques, à une dose triple de bromure de sodium administrée dans les conditions ordinaires d'alimentation. TOULOUSE indique même les aliments qui conviennent le mieux et qui permettent de réduire à un minimum de 2 gr. le chlorure de sodium administré en un jour: 300 gr. de pommes de terre, 2 oeufs, 300 gr. de viande de boeuf et 200 gr. de pain; le sujet absorbe en outre 1 litre de lait, 10 gr. de café, 50 gr. de sucre et 40 gr. de beurre. Il attribue les résultats de la cure à la „déchloruration", et RICHET pense que grâce à cette méthode „métatrophique" les cellules ganglionnaires devenues plus pauvres en chlore deviennent plus sensibles à l'action du brome. Je n'oserais pas souscrire à cette conclusion. La substitution équimoléculaire du chlorure de sodium contenu dans le sang par le bromure de sodium est un fait bien constaté par KUNKEL, BUCHNER, FESSEL, et c'est ainsi que dans le cas actuel le sang s'appauvrissant en NaCl devient une solution de BrNa plus concentrée. L'effet de cette solution est plus intense que celui d'une solution plus diluée: c'est ainsi que pour ma part je me représente la phénomène. C'est pourquoi je ne saurais me rallier à l'opinion de RUMPF, qui cherche l'interprétation de ce phénomène exclusivement dans une diurèse plus active et dans le fait que les reins sont davantage épargnés, sans toutefois vouloir contester la justesse de ses affirmations. Il n'est pas démontré que la déchloruration présente le même avantage au point de vue du dosage du bromure de potassium dans les états neurasthéniques et hystériques. Cependant il est fort probable qu'il en est ainsi. Le bromure de sodium s'administre sous forme de mixture.

III. Le dernier bromure alcalin officinal est le BROMURE D'AMMONIUM, qui, d'après sa constitution moléculaire, contient une plus

grande quantité de brome que les bromures de potassium et de sodium. Mais ce n'est pas un sel de potassium, ce n'est pas un sel de sodium indifférent; en tant que sel d'ammonium il est doué de propriétés physiologiques bien spéciales, ainsi que le démontrent les convulsions qui se produisent chez la greuouille sous son influence (EULENBURG et GUTTMANN) et qui semblent également se produire chez les mammifères (BRECHEMIN). En vertu de son action locale comme sel d'ammonium, le bromure d'ammonium peut parfaitement remplacer le chlorure d'ammonium dans son action sur les muqueuses et comme expectorant.

BROWN-SÉQUARD a recommandé le bromure d'ammonium en association avec le bromure de potassium, dans l'épilepsie. De même que WOOD, il constata que les cas de bromisme étaient beaucoup plus rares dans ces conditions qu'avec chacun de ces sels administrés isolément. CHITTENDEN et CULBERT ont étudié l'influence exercée par le bromure d'ammonium sur les éhanges organiques, mais leurs recherches aboutirent à un résultat tout aussi négatif que pour le bromure de potassium.

Emploi thérapeutique. Bien que MATZ ait employé avec succès le bromure d'ammonium dans le tétanos (3 fois p. j. 1 : 200 gr.), bien qu'on l'ait préconisé contre le rhumatisme et la toux convulsive, ce sel de brome s'emploie presque exclusivement associé au bromure de potassium ou au bromure de sodium, ou bien associé à l'antipyrine (3 : 1) comme sédatif dans l'épilepsie et les états neurasthéniques. Ce sel, qui exerce localement une action irritante, s'administre en solution dont le titre ne dépassera pas 1—2$^0/_0$. Suivant BALL, l'association du bromure de sodium au bromure d'ammonium est préférable à la solution de bromure de potassium dans le traitement de l'épilepsie.

Un argument sérieux en faveur de l'éclectisme en thérapeutique, nous est fourni par l'introduction dans l'arsenal médicamenteux d'une association des trois bromures alcalins sous le nom de *Polybromures d'Yvon* (bromure de pot., de sodium, d'ammonium āā 15 gr., sir. d'éc. d'oranges amères 100 gr., eau 200 gr.) 1 à 5 fois par jour une cuillerée à soupe étendue d'eau) et *d'eau bromée d'Erlenmeyer* (dénomination inexacte, car il s'agit en réalité d'une eau bromurée qui contient 4 gr. BrK, 4 gr. $BrNH_4$ pour 750 c.c. d'eau renfermant de l'acide carbonique et du bicarbonate du soude; se prend à la dose d'une demi-bouteille, puis d'une bouteille par jour). Je me suis trouvé le mieux en pratique de la formule suivante: BrK 5 gr., BrNa 3 gr., $BrNH_4$ 2 gr , eau 200 gr. Dans l'épilepsie j'administre cette solution à la dose de 4 à 8 cuillerées à soupe étendues d'eau; je m'en sers également comme hypnotique et dans ce but je fais prendre une cuillerée à soupe toutes les heures, en

commençant 3 ou 4 heures avant de se mettre au lit. Pour terminer j'ajouterai qu'il est désirable de ne jamais administrer à jeun le bromure de potassium ou les autres bromures.

Parmi les bromures moins usités et non officinaux, je citerai le :

IV. *Bromure de lithium*, étudié par LEVY FRANKEL, se distinguant parmi les composés bromés par sa teneur élevée en brome et doué, en tant que sel de lithium, de propriétés toxiques très marquées et d'un pouvoir diurétique (III, 265). WEIR-MITCHELL vante son emploi dans certains cas d'épilepsie où le bromure de potassium reste sans effet. A mon avis il est surtout utile dans le neuro-arthritisme, à la dose de 100 à 200 mgr. (2—3 cuillerées par jour d'une mixture à $1^0/_0$) et peut remplacer le chlorure de lithium dans les formes ordinaires d'arthritisme.

V. Le *bromure de strontium* a été recommandé par CORONEDI comme antiémétique en cas de vomissements nerveux, et DOUGALL confirme son opinion. Comme sel de strontium, il est moins toxique que les sels de potassium ou de lithium; sa teneur en brome est relativement peu élevée. J'ignore si le bromure de strontium est un bon succédané du bromure de potassium. Associé au bromure de potassium, on l'a employé dans le traitement de l'épilepsie (DENY, ROCHE); on l'a également vanté dans l'hyperchlorhydrie (G. SÉE) et dans la maladie de GRAVES-BASEDOW chez les enfants (GILLESPIE).

VI. Le *bromure de rubidium* a été préconisé contre l'épilepsie par LAUFENAUER. Depuis une dizaine d'années on n'en parle plus dans la littérature médicale. C'est tout ce que j'ai à dire au sujet de ce corps. Pour ceux qui s'intéressent à l'action physiologique des sels de rubidium, j'ajouterai qu'au point de vue de leur action en solution équimoléculaire sur les nerfs moteurs, ils tiennent le milieu entre les sels de potassium qui sont très toxiques et les sels de caesium qui le sont beaucoup moins (GRÜTZNER).

Lorsqu'on découvrit les propriétés sédatives de bromure de potassium, on crut pouvoir obtenir des agents sédatifs extrêmement actifs en combinant le brome aux métaux qui de tout temps étaient connus comme antiépileptiques. On fut bientôt obligé de reconnaître qu'on s'était trompé, selon toute probabilité parce qu'on n'avait encore aucune idée des processus physico-chimiques qui jouent un rôle dans l'action thérapeutique. On avait fondé de grandes espérances sur le bromure de nickel, le bromure de cadmium et surtout sur le bromure de zinc, parce que le zinc par lui-même possède une action sédative. Je me borne à rappeler à votre souvenir le bromure de calcium (II, p. 451), le bromure de fer (II, 487) le bromohémol, et je termine cette conférence par quelques mots sur le

VII. *Bromure d'or*, qui serait, suivant WALLY, „dans plusieurs cas d'épilepsie supérieur à tous les autres médicaments usités." Dans cette maladie, on l'administre associé à l'acide arsénieux dans une solution dont 10 gouttes (dose qu'on répète 2 ou 3 fois par jour) contiennent 0.18 mgr. BrAu et 1.8 mgr. oxybromure d'arsenic. Cette solution agirait également d'une manière favorable dans l'ataxie, l'impotence et les névralgies. Ne pourrait-on obtenir d'une autre manière le même effet au moyen de l'arsenic?

Dans notre prochaine conférence, nous aborderons l'étude des composés bromés organiques.

NONANTE-DEUXIÈME CONFÉRENCE.

Névrotiques encéphaliques déprimants. Sédatifs généraux. Composés bromés organiques. Composés zinciques. Oxalate de cerium. Aconit.

Composés bromés organiques. Composés de la série aromatique inutilisables comme sédatifs. Composés bromés de la série aliphatique tout aussi peu susceptibles de remplacer les bromures. Bromeigones. Bromoléine et bromipine. Bromotannine et bromocolle, comme succédanés des bromures. Action du bromoforme, du brométhylène, de la bromaline, du bromamide comme narcotiques neutres.

Composés zinciques. Histoire de l'oxyde de zinc, du lactate et du valérianate de zinc comme antiépileptiques et antinervins. Faible toxicité ou innocuité de l'oxyde de zinc insoluble. Analogies et différences entre le zinc et les métaux lourds. Défaut d'élimination par l'intestin Dépôt dans les os. Influence douteuse sur l'excitabilité réflexe. Action sur les fibres musculaires striées. Action physiologique des composés zinciques en circulation dans le sang mal connue. Emploi thérapeutique de l'oxyde de zinc et du valérianate de zinc à l'intérieur. Usage externe de l'oxyde de zinc. Pommade d'oxyde de zinc.

Oxalate de cérium. Recommandé par SIMPSON contre les vomissements incoërcibles, la gastralgie, etc. Cause de cette recommandation inconnue. Propriétés physiologiques inconnues. *Emploi thérapeutique* tombé presque en désuétude. Dosage.

Aconit napel. Place occupée par l'aconit dans le schéma pharmacothérapeutique. Alcaloïdes de l'aconit napel. Toxicologie de l'aconit. Cas d'intoxication du Dr. MEYER par le nitrate d'aconitine. Même dénomination s'appliquant à des aconitines très différentes au point de vue de l'intensité de l'action toxique. Mécomptes résultant de ce fait. Action physiologique de l'aconit et de l'aconitine. Absorption par la peau. Elimination par les reins. Phénomènes d'irritation et de sensation du brûlure au niveau de la muqueuse buccale. Troubles de la sensibilité et de la motilité. Action sur le coeur et sur la respiration. Insensibilité à l'aconit des centres importants de l'écorce cérébrale. Traitement de l'empoisonnement par l'aconit (et l'aconitine). *Emploi thérapeutique* dans les névralgies, dans le rhumatisme; possibilité de leur substituer pour ces indications les analgésiques antithermiques et les antirhumatismaux. Mode d'administration et dosage. Extrait d'aconit. Précautions à prendre lorsqu'on prescrit l'aconitine.

L'introduction dans la thérapeutique des composés bromés organiques comme sédatifs est totalement en contradiction avec ce que nous savons des transformations subies par le bromophénol dans l'organisme. „Veut-on un exemple d'un processus synthétique com-

pliqué, que l'on suive attentivement les transformations subies par le bromobenzol;" c'est à peu près en ces termes que je me suis exprimé lorsque je vous ai entretenu des processus synthétiques qui s'accomplissent dans l'organisme (I, 120). Le bromobenzol se transforme dans l'organisme en bromophénol et le bromophénol en acide bromophénylmercapturique. Il se combine donc avec HO, avec le radical de l'acide acétique, avec la cystine. Pour que des composés bromés organiques puissent remplacer les bromures comme sédatifs, il faut avant tout qu'ils ne se combinent pas avec d'autres groupements atomiques. Bien au contraire, il faut qu'ils abandonnent dans l'organisme une quantité plus ou moins grande de brome, qui se transforme presque immédiatement en BrH, BrNa ou BrK, et circule alors sous cette forme dans l'organisme. En un mot il faut qu'ils se comportent tout autrement que le bromobenzol. Les produits de substitution bromés organiques de la série aromatique ne peuvent évidemment remplir cette condition. Même le salol tribromé de Rosenberg, qui se dédouble en acide bromosalicylique et en parabromophénol, ne possède aucune propriété rappelant l'action des bromures. Il en est de même du phénol tribromé (I, 407), de la bromacétanilide (I, 407), de l'acide bromodigallique (Fraenkel). Steinauer a cru constater que l'acide mono(bi- tri-)bromacétique, contrairement au bromobenzol, bromophénol et autres corps analogues, dégage du brome dans l'organisme. Je ne conteste pas la réalité du fait, mais je souhaite que cette trouvaille de Steinauer ne soit pas la seule cause qui ait déterminé les thérapeutes à remplacer les bromures comme sédatifs par des composés bromés organiques (n'appartenant pas à la série aromatique et présentant un autre caractère). C'est, je crois l'histoire des moutons de Panurge qu'on pourrait rappeler ici, car je pense que l'emploi de combinaisons organiques iodées en remplacement des iodures a été le point de départ de l'introduction des combinaisons bromées correspondantes dans la thérapeutique. Pour se rendre compte si les composés bromés organiques peuvent remplacer les bromures comme sédatifs, il faut examiner deux faits. D'abord leurs caractères physiques. Ainsi, lorsque par leur insolubilité dans l'eau, leur volatilité et leur affinité spéciale pour les substances lipoïdes du système nerveux, ils appartiennent à la classe des narcotiques indifférents (Overton), ils auront avec les bromures certains caractères de famille, tels qu'en présentent les sédatifs avec les anesthésiques inhalatoires et les hypnotiques; mais on ne pourra jamais les considérer comme des sédatifs vrais. Leur action ne devra pas être attribuée à la *présence fortuite du Br dans leur molécule*, mais bien à leurs propriétés physiques. Par contre les composés bromés organiques, pouvant remplacer les bro-

mures, ne seront des sédatifs vrais que dans le cas où leur action ne dépend pas d'une narcose neutre, mais de la mise en liberté dans l'organisme du Br qu'ils contiennent, lequel circule alors dans le sang sous forme de bromure alcalin et apparaît dans l'urine. On reconnaît la présence du brome dans l'urine en incinérant le précipité obtenu par addition de nitrate d'argent (bromure d'argent), et en le traitant ensuite par l'acide chlorhydrique, le chlorure de chaux et l'hydrogène sulfuré; ce dernier prend dans ces conditions une coloration jaune. Pour aucun des composés bromés organiques, recommandés comme sédatifs en remplacement des bromures, la *preuve* n'a été fournie, que je sache, que dans le milieu intérieur, ils dégagent du brome. On connaît plus d'une combinaison bromée organique, il est vrai, qui dans des circonstances déterminées (dialyse), ou bien en présence des graisses, d'une petite quantité d'acide, etc., qui par conséquent tant en dehors de l'organisme que dans le tube gastro-intestinal donne naissance à une quantité infinitésimale de BrH, BrK, BrNa. L'action thérapeutique de solutions aussi diluées ne peut en aucune façon être mise sur le même pied que celle de solutions de bromure de potassium ou de sodium administrées à l'intérieur à hautes doses et dont l'action sédative est manifeste. FRÄNKEL lui-même, qui reconnaît aux produits de substitution bromés organiques de la série aliphatique la propriété de dégager du brome et de l'acide bromhydrique sous l'influence de l'oxydation, se refuse à considérer ces produits comme jouissant des mêmes propriétés que les bromures. Jamais, ainsi conclut-il, ils ne pourront acquérir quelque importance comme succédanés des bromures alcalins. Je pourrais donc m'abstenir de vous parler de ces produits et je n'en parle que pour être complet. Je vous signale tout d'abord les:

F. c. β. 4 *A. bb. Combinaisons du brome avec l'albumine.* La découverte de l'iodothyrine devait nécessairement avoir pour conséquence des recherches en vue de préparer des combinaisons de l'iode avec l'albumine. Après que LEPINOIS eut décrit des produits de cette nature (contenant entre autres 21 °/₀ I) et que LIEBRECHT eut préparé une caséoiodine ou iodocaséine, après que BLUM et VAUBEL eurent publié leurs recherches sur les albacides, DITTRICH institua ses expériences au moyen de l'albumine du blanc d'oeuf. Les nouveaux „composés" ainsi obtenus reçurent le nom *d'eigones* (*γόνος*, *γίγνομαι*, substances nées de l'oeuf). SCHÜRMAN prépara de cette manière plus d'une de ces combinaisons, détermina leur teneur en iode, qui ne dépassait pas 20 °/₀, et décrivit la mise en liberté de l'iode aux dépens de l'iodeigone sous l'influence du suc gastrique, etc. Ce qui concerne l'iodeigone s'applique également au *bromeigone*, que FISCHER et BEDDER ainsi que SAALFELD administrèrent

à leurs malades sous forme d'albumine bromée desséchée, le soir, à la dose de 1 à 2 grammes ou bien sous forme de peptone bromée soluble dans l'eau (1 : 5) à la dose de $1^1/_2$ à 3 cuillerées à café.

Les partisans décidés du bromeigone paraissent avoir totalement oublié les recherches de PFAUMER. La glutenpeptone à l'acide bromhydrique qu'il a préparée est aussi bien tolérée par l'homme et par les animaux que toute autre peptone. Durant des semaines, le brome ne se retrouve dans les cendres des urines que sous forme de combinaison organique, et on ne découvre pas la moindre trace d'une action toxique, même après administration d'une dose de 40 grammes. Même l'injection intraveineuse de ce composé produit simplement au moment où l'on pratique l'injection un état analogue à la narcose, qui est sans la moindre influence sur la respiration ou le coeur et se dissipe immédiatement après l'injection.

Toute la valeur comme composé bromé des bromeigones (qu'on désigne encore sous le nom de bromosines) se réduit donc à celle des faibles quantités de brome mises en liberté dans le milieu stomacal et intestinal.

Combinaisons du brome avec les graisses. Ici encore ce sont les *huiles iodées* qui ont ouvert la voie (III, 217). Dans la *bromipine* nous possédons un produit additionnel du brome avec l'huile de sésame, contenant $10^0/_0$ de brome (le produit iodé correspondant, d'abord appelé huile iodée, fut désigné plus tard sous le nom d'iodipine (WINTERNITZ)), et dans la bromoléine, un produit additionnel du brome ($20^0/_0$) avec l'huile d'amande stérile (CORONEDI et MARCHETTI). L'iodipine pourrait permettre de se rendre compte de la fonction motrice de l'estomac, parce que ce corps gras ne se dédoublerait que sous l'action du suc pancréatique (WERNER, HEJCHELMAN); quant à la bromipine, elle a surtout été préconisée comme antiépileptique. SCHULZE, LORENZ, HESSE, ZIMMERMANN, DORNBLUTH vantent à l'envi la bromipine contre l'épilepsie; WULFF la recommande contre le mal de mer. Pour ce qui me concerne, le fait publié par CORONEDI et MARCHETTI que le brome ne s'élimine sous forme de bromure alcalin qu'en quantité extrêmement faible. me démontre à suffisance que la bromipine *ne saurait remplacer* les bromures. Le brome forme également avec l'huile de térébenthine un produit synthétique, provoquant la somnolence chez le lapin (HULST).

Que dire maintenant du *bromotannine* et du *bromocolle?* Je ne perdrai pas mon temps à vous parler du premier de ces produits. Quant au second, découvert par BRAT, il a déjà fait l'objet de plusieurs travaux élogieux (FRIEDLÄNDER, MARX, REICH et EHRKE). A la dose de 20 à 30 gr. par jour, dit la réclame, l'action est identique à celle des bromures alcalins, sans qu'on observe aucun

effet nuisible sur la digestion ou sur les échanges organiques; les effets concomitants seraient nuls ou négligeables. Les mêmes propriétés sont attribuées par la réclame à tous les composés bromés organiques de cette espèce. La deuxième de ces propriétés mérite seule créance selon toute apparence, tandis que la première paraît fort douteuse. En effet, tout le brome contenu dans le bromocolle s'élimine sous forme de combinaison organique par les urines; il ne se forme pas de bromures aux dépens du bromocolle dans l'organisme. Dans ces conditions, comment le bromocolle pourrait-il jouir des propriétés thérapeutiques des bromures? Cependant REICH et EHRKE rapportent des observations de malades atteints d'épilepsie, chez lesquels une amélioration considérable fut obtenue par l'administration du bromocolle. Quant à la troisième des propriétés attribuées par la réclame au bromocolle et sur laquelle il est beaucoup insisté, notamment l'absence ou la grande rareté de l'acné (exanthème bromique), etc. lorsqu'on administre ces composés bromés organiques, elle ne me paraît pas davantage mériter la confiance. Lorsqu'on connaît les causes des exanthèmes bromiques, lorsqu'on sait qu'ils se développent sous l'influence des acides, etc. se trouvant à la surface de la peau, on ne saurait invoquer une seule raison permettant d'expliquer l'absence constante d'exanthème, après l'administration de combinaisons bromées sujettes à se décomposer au niveau de la surface cutanée, comme les albumines bromées et les graisses bromées — indépendamment de la petite quantité de bromure alcalin qui se forme à leur dépens. Les onguents au bromocolle ont été chaudement recommandés (JOSEPH). Enfin, je ne puis passer sous silence les combinaisons bromées pseudo-organiques, qui contiennent du brome sous forme de bromure: le *bromopane* et la *bromofarine*, farine mélangée de BrK ou de BrNa, destinée à la fabrication de pain renfermant du brome.

L'opinion qui conteste la mise en liberté du brome dans le milieu intérieur après l'administration de combinaisons bromées organiques vraies, se base encore sur la dose mortelle du bromocyanogène comparée à celle de l'iodocyanogène, chez le lapin. WERNER MEYER en calculant la dose toxique d'après le cyanogène, trouva qu'elle était à peu près identique pour les deux substances. Un argument dont la valeur est bien plus grande encore, nous est fourni par les recherches de BONANNI relatives au fenchone bromé, dont l'action physiologique est tout à fait identique à celle du fenchone et qui ne présente par la moindre trace des propriétés des bromures. Qu'on se rappelle en outre les désinfectants bien connus: le bromol, le tribromophénol, le xéroforme et l'antisepsine (I, p. 407).

J'arrive maintenant à quelques composés organiques bromés

volatils, insolubles dans l'eau, extrêmement solubles dans l'éther et dans l'alcool, dont la place est à proprement parler marquée parmi les anesthésiques inhalatoires ou les hypnotiques. Parmi ces *narcotiques indifférents*, je range en première ligne le:

Bromoforme $CHBr_3$, liquide d'un poids spécifique élevé, volatil, dont le point d'ébullition est élevé et qui est le composé homologue du chloroforme. BINZ attribue son action au brome mis en liberté dans l'organisme, tandis que MONNIKENDAM a démontré qu'après l'administration d'une dose unique, on ne trouve pas la moindre trace de bromure alcalin dans l'urine. BINZ admet la réalité du fait, mais prétend qu'après un usage prolongé on peut déceler la présence du brome dans l'urine. Cela me paraît très peu probable en supposant qu'on ait toujours à faire à des produits purs (le bromoforme se décompose à la lumière). Mais cette question n'offre pour moi aucun intérêt pour le moment. C'est à bon droit, en effet, qu' OVERTON déclare que le mécanisme de l'action narcotique des hydrocarbures halogénés n'a certainement rien à voir avec l'action des bromures. J'ajouterai que l'action physiologique du chloroforme n'a pas plus de rapport avec l'action du chlorure de sodium, que celle du bromoforme n'a de rapport avec l'action du bromure de potassium. C'est uniquement le but dans lequel le médecin recourt au bromoforme, qui m'a déterminé à ranger ce corps parmi les sédatifs, parce qu'on ne l'emploie pas pour provoquer le sommeil ou l'anesthésie, mais seulement en vue d'obtenir une diminution de l'excitabilité réflexe. Toutefois cette action sur l'excitabilité réflexe est la conséquence des propriétés narcotiques et se manifeste surtout dans la toux convulsive, où le chloral (III, 605) est également utile, de même que les inhalations d'eau chloroformée pulvérisée (SCHILLING). Pendant tout un temps le bromoforme a été préconisé comme *remède contre la coqueluche.* STEPP et NEUMANN le recommandèrent dans ce but en 1889 et en 1890 (15—20 gttes pour 100—200 gr. d'alcool, par cuillerée à café toutes les deux heures, ou bien 3 fois par jour 3 à 5 gouttes), et pendant quelque temps il a eu beaucoup de partisans. SCHIPPERS chez nous, MARFAN et BARDET en France, BURTON et FANNING en Angleterre, en ont parlé avec éloges, et CASSEL, VALLE Y ALDEBALDE, STOSS, FIERTZ, COHN sont tous plus ou moins de l'avis de STEPP et NEUMANN. Par contre les cas d'intoxication sont tellement nombreux (SACHS, NOLDEN, PANNWITZ, SCHLIEPER, V. BOMMEL, CYGAN, RESCH, STOKES, REINECKE, BORGER), que l'on est en droit de recommander la prudence et même l'abstention. L'abstention est surtout indiquée lorsqu'on ignore le mode d'administration. Il importe de se rappeler que le bromoforme a un poids spécifique élevé, qu'il se dépose au fond de l'eau tout comme le

chloroforme. On devra donc éviter de prescrire le bromoforme mélangé à l'eau, sous forme d'émulsion incomplète. Sinon le fond de la bouteille risque de provoquer une intoxication mortelle (STOKES). STEPP recommande également le bromoforme dans la pneumonie croupale, le spasme de la glotte et la pleurésie, SALIS COHEN s'en sert à l'extérieur contre l'ozène et les ulcérations tuberculeuses et GOY recommande d'associer le bromoforme au chloroforme (bromoforme 1200 gr., chloroforme 800 mgr., rhum 9,5 pr. 120 gr.); enfin COHN recommande le mode d'administration suivant: bromoforme 500 mgr. à 1 ou 2 gr., faire dissoudre dans une quantité égale d'alcool rectifié, mélanger au mucilage de gomme arabique 5—10—20 gr,, ajouter peu à peu: eau distillée 100 gr., sir. d'écorce d'or. 20 gr.; dans un flacon en verre foncé; toutes les deux heures une cuillerée à café à une cuillerée à dessert, en prenant soin d'agiter chaque fois la bouteille avant de s'en servir). Il va de soi que le bromoforme peut également donner lieu à un exanthème bromique.

Après le bromoforme, je vous citerai tout d'abord le *tribromohydrure* (allyle tribromé) CH_2 Br—CHBr—CH_2 Br, à peine employé en médecine et encore seulement dans la coqueluche; ensuite le *bromure d'éthylène*, recommandé par DONATH comme un remède nouveau contre l'épilepsie (bromure d'éthylène 3 gouttes, huile d'amande douce 6 gouttes, en capsules, à prendre 2 ou 3 fois par jour); en troisième lieu le produit de combinaison du bromure d'éthyle avec l'hexaméthylène-tétramine, substance soluble dans l'eau, encore appelée brométhylformide [$C_2H_6N_4$—C_2H_5Br] ou *bromaline* à l'exemple de MERCK, recommandé par BARDET et LAQUER comme succédané des bromures dans l'épilepsie et les états neurasthéniques (à la dose quotidienne de 2 à 8 gr.), mais actuellement à peu près abondonné, tout comme l'opocérébrine de POEHL, l'antiépileptique le plus récent, tombera bientôt dans l'oubli (LION). Enfin, je vous signale la *bromanide* ou *bromaniline*, qui n'a pas été préconisée contre l'épilepsie ou la coqueluche, mais a été vantée comme analgésique, antinévralgique et antipyrétique par CAILLÉ, FISCHRDECKER et KOCKING. Actuellement déjà cette substance est allé grossir le nombre des remèdes oubliés.

Les bromures sont incontestablement les agents sédatifs de nos jours. Bien des raisons nous font admettre que leur action est due avant tout à leur *action saline*, et que le rôle revenant au brome dans cette action sédative n'est pas encore sufisamment établi. Cela n'empêche pas que parmi les sédatifs ils occupent la place d'honneur. Les bromures alcalins ont à tel point détrôné les agents sédatifs anciens, que le rang glorieux qu'occupaient autrefois les composés zinciques comme sédatifs, antispasmodiques

et antiépileptiques paraît n'être qu'une réminiscence historique.

F. c. β. 3. A. II. OXYDE DE ZINC, VALÉRIANATE DE ZINC. Le premier de ces composés était autrefois honoré du titre d'opium minéral. Ce fut un remède secret jusqu'au jour où GAUBIUS reconnut sa composition et l'introduisit dans la thérapeutique (VOGT). Dans notre pays il était tenu en haute estime. Les fleurs de zinc et leur emploi thérapeutique semblaient constituer des sujets bien attrayants (ROBOL, SCHUTTE, HART) et lorsque vers le milieu du 19e siècle la chimie moderne nous eut appris le mode de préparation du lactate de zinc, notre SCHROEDER VAN DER KOLK ne manqua pas d'en recommander chaudement l'emploi dans certains cas d'épilepsie. Mais déjà en 1840 K. G. NEUMANN se plaignait que l'oxyde blanc de zinc se montrait dépourvu d'utilité dans le traitement des spasmes et des accès convulsifs, et qu'à mesure que les composés zinciques étaient obtenus à l'état de plus grande pureté, leur inefficacité devenait plus manifeste. Aujourd'hui vous savez tous que le zinc contient fréquemment de l'arsenic, que notamment les fleurs de zinc sublimées (spiauterbloemen, comme les appelait ROBOL) renferment une quantité notable d'arsenic. Etant donné que l'arsenic est un antinervin et un sédatif remarquable, on doit se demander si l'action tout entière du zinc sur le système nerveux ne doit pas être attribuée simplement à l'arsenic qui s'y trouve mélangé. Malgré l'assertion fréquemment répétée que les composés zinciques insolubles sont tout à fait inoffensifs, malgré l'expérience de LEHMANN qui chez le chien n'observa *aucun symptôme d'intoxication ni aucun malaise* après l'administration de 155,6 gr. de carbonate de zinc pur, je partage cependant l'opinion de KOBERT et d'autres, suivant laquelle le blanc de zinc est un agent chimique dont l'action physiologique est analogue à celle de l'arsenic, de l'antimoine, du phosphore, bien qu'elle soit infiniment moins marquée. Tout d'abord il convient de rappeler que des quantités très faibles de zinc et de cuivre entrent normalement dans la constitution des tissus de toutes les plantes et de tous les animaux et naturellement aussi de l'homme (LÉCHAUTIER et BELLEMY, RAOULT et BRETON). Il est intéressant de constater, ainsi qu'il résulte des recherches de MAZKEWICH confirmées plus tard par SUCHER, que le zinc, tout comme le phosphore et l'arsenic, se dépose dans les os. Aujourd'hui qu'il est de plus en plus certain que la moelle osseuse doit être considérée comme l'endroit principal où se forment les globules sanguins rouges et blancs, on peut admettre sans crainte de se tromper qui c'est à leur affinité pour la moelle osseuse que le phosphore, l'arsenic, etc. doivent leur propriété de favoriser le développement des globules rouges en solution très diluée. De même qu'à l'état d'extrême dilution l'arsenic, le mer-

cure, etc. peuvent exercer une action eubiotique sur le développement des organismes unicellulaires, de même ces substances développent une influence eubiotique sur la formation des corpuscules sanguins dans la moelle osseuse. L'action favorable exercée par ces métaux sur les cellules nerveuses et sur le système nerveux, action qui détermina les anciens à utiliser l'argent, le mercure, l'antimoine, l'arsenic, le phosphore, etc. dans le traitement de l'épilepsie, est sans doute uniquement la conséquence de l'irrigation des tissus par un sang plus riche en globules et en oxygène, par suite d'une activité plus grande de la moelle osseuse. Une affinité directe de ces corps pour le système nerveux central peut en outre entrer en ligne de compte.

Les sels de zinc, comme le dit MEIHUIZEN, exercent sur *l'excitabilité réflexe* une action qui leur mériterait la dénomination de narcotiques. Toutefois MEIHUIZEN a expérimenté sur des grenouilles et s'est servi d'une solution d'acétate de zinc. Mais comme il n'indique pas le titre de la solution employée et étant donné que l'acétate de zinc est un sel métallique doué de propriétés astringentes et légèrement caustiques, on ne saurait admettre l'opinion de MEIHUIZEN que sous bénéfice d'inventaire. Je dois en dire autant des expériences de HARNACK, dans lesquelles furent injectés, dans le sang de grenouilles et de mammifères, des sels de zinc solubles ne coagulant par l'albumine (phosphate zinco-sodique). Tout au moins des expériences instituées chez la grenouille ne paraissent pas démonstratives. Chez le lapin et le chien, il faut injecter une dose d'environ 150 mgr. pour déterminer la paralysie des fibres musculaires striées observée par HARNACK; une injection sous-cutanée unique (de 9,2 et 20 milligr. sous forme de valérianate de zinc) ne produit son effet qu'au bout de 24 heures et détermine la mort au bout de deux jours. La similitude avec l'action lente de l'arsenic chez les mammifères est manifeste, mais l'action est infiniment moins intense.

Le zinc d'ailleurs ne *s'élimine pas par l'intestin, mais par les reins* (HELPUP). Après l'injection intraveineuse d'une dose considérable de sel de zinc soluble, la mort se produit au milieu de phénomènes résultant de la faiblesse cardiaque et de la paralysie respiratoire. La lassitude des animaux mis en expérience est particulièrement frappante. Tous ces faits nous engagent à attribuer l'innocuité relative de l'oxyde de zinc et du valérianate de zinc à leur insolubilité ou tout au moins à leur solubilité très faible. Cette solubilité est-elle bien réellement aussi faible qu'on le proclame? *Pas un seul agent chimique* — rappelez-vous les expériences instituées avec le cinabre — ne saurait en fin de compte résister à la masse considérable de liquide à 36—37° C., d'une composition

toute spéciale, que représente l'organisme. De faibles doses se trouvent dissoutes et peuvent exercer une action thérapeutique utile. Encore les sels insolubles de zinc ne sont-ils pas comparables à ce point du vue au cinabre. Cela résulte des expériences d'AMORE, de FALCONE et MARMALDI, qui à la suite l'administration quotidienne d'un gramme d'oxyde de zinc, constatèrent le dépérissement progressif des animaux mis en expérience; ceux-ci finissaient par succomber après avoir présenté des phénomènes dus à une lésion locale, de l'anémie, de l'anorexie, des troubles rénaux, et à l'autopsie on constata des lésions dégénératives dans tous les organes. Il est certain que ces troubles ne résultent pas exclusivement d'une inflammation due à l'action locale. Aussi j'estime qu'il n'existe aucun motif pour mettre en doute l'expérience thérapeutique des générations qui nous ont précédés, d'après laquelle le zinc serait utile dans les cas où l'excitabilité réflexe est augmentée, tels que l'épilepsie, etc. et attribuer la vogue dont jouissaient les sels de zinc. soit à une illusion, soit à la présence de l'arsenic, soit à la suggestion. Il est vrai que nous n'avons pas jusqu'ici de recherches physiologiques satisfaisantes relatives aux modifications fonctionnelles du système nerveux central produites sous l'influence des composés zinciques circulant librement dans le sang, étant donné que les expériences de TESTA ne méritent pas une confiance absolue, parce qu'elles ont été instituées avec le sulfate de zinc. Quant aux recherches de POPOFF et de SCHLOKOW, relatives à l'affection médullaire des ouvriers travaillant dans les mines de zinc, elles ne sauraient être utilisées parce qu'il s'agit dans l'occurrence d'une intoxication chronique déterminée par du zinc mélangé à de nombreuses impuretés. WOLFF met en doute l'action du zinc sur la formation de l'hémoglobine, mais il se base exclusivement sur des expériences instituées sur des rats et uniquement avec le sulfate de zinc. Quoiqu'il en soit, ce court aperçu sera suffisant, j'espère, pour montrer l'intérêt que présenteraient de nouvelles recherches sur l'action physiologique et toxique du zinc (ATHANASIUS et LANGLOIS ont démontré que la toxicité du zinc est moindre que celle du cadmium, dont le poids atomique est plus élevé) et pour vous convaincre que les recherches sur l'action thérapeutique du zinc ne seraient pas complètement inutiles. Pour terminer je ferai remarquer que je vous ai trop souvent (II, 131, 182, 296, 361) entretenu de l'action locale des solutions de sulfate de zinc, laquelle peut donner lieu à des effets irritants (émétiques), astringents et même caustiques, et de la propriété commune à toutes les solutions de sels métalliques, de précipiter l'albumine, de se combiner à l'albumine et de mettre de l'acide en liberté, etc., pour que je m'y arrête encore maintenant.

Emploi thérapeutique de l'oxyde de zinc, du valérianate de zinc, etc. Les sels de zinc étaient autrefois administrés à l'intérieur comme antispasmodiques, antiépileptiques, sédatifs. A l'époque où je faisais mes études médicales, ils étaient arrivés à l'apogée de leur gloire: *l'oxyde de zinc*, recommandé par GAUBIUS d'une façon toute spéciale et préconisé en 1850 par HERPIN comme le meilleur remède contre l'épilepsie des jeunes sujets; le *valérianate de zinc*, auquel est due en partie l'action tant vantée à la fois antihystérique, antinerveuse et antinévralgique, des pilules de MÉGLIN (ext. alcool. de jusquiame 10 gr., extr. alcool. de valériane 10 gr., oxyde de zinc 10 gr., pour 200 pilules), et le *lactate de zinc*, dont SCHROEDER VAN DER KOLK a tout spécialement fait l'éloge. Après un demi-siècle il ne reste plus grand' chose de toute cette gloire. A l'étranger, principalement en Allemagne et en Angleterre, on administre encore, il est vrai, le sulfate de zinc à faible dose dans la chorée (BUTLIN, CAPORALI, 1872, 1899); JACKSON, BEARD et d'autres vantent l'action de l'oxyde de zinc, etc. dans les transpirations profuses et dans le traitement de l'insolation (1874), et même chez nous en 1892 on a vu NIERMEYER rompre une lance en faveur de l'emploi du zinc dans l'hystéro-épilepsie; mais pour le grande majorité des médecins du 20e siècle les composés zinciques, en tant qu' agents sédatifs, sont des grandeurs déchues dont il n'est plus guère question.

L'oxyde de zinc s'administre en poudre, à la dose de 50—200 mgr. par prise et 150 mgr. à 1 gr. par jour; quant au *valérianate de zinc* (peu soluble, mais non pas insoluble dans l'eau), on le donne à la dose de 15 à 60 mgr., jusque 100—400 mgr. par jour, sous forme de poudres ou de pilules. La transformation d'une partie très minime de l'oxyde de zinc ingéré en une solution extrêmement diluée, presque homéopathique de Cl_2Zn, ne peut évidemment être empêchée.

Je ne vous dirai plus rien de *l'hémol zincique* dont je vous ai déjà parlé antérieurement (II, p. 480). J'ajouterai que, tandis que le valérianate de zinc n'est presque jamais usité à l'extérieur, l'emploi de *l'oxyde de zinc comme agent externe* n'est nullement tombé en désuétude. Les propriétés antiseptiques, protectives de l'oxyde de zinc ont fait employer ce corps comme *agent de pansement*. On se sert notamment de la *colle de zinc* (OZn 50, glycérine et gélatine āā 10 gr., eau commune 50), et on a également préconisé le *phénate de zinc*, le *salicylate de zinc*, le *sozoiodolate de zinc* et le *sulfocarbolate de zinc*. Notre pharmacopée mentionne un *onguent d'oxyde de zinc* (oxyde de zinc 10 gr., axonge 90 gr.), qui s'emploie en onction sur la peau pour remplir de nombreuses indications.

F. c. β. 3. *A*. III. Un métal extrêmement rare, qui forme avec

l'yttrium, le lanthanium, le didymium, etc. un groupe unique, peut également être rangé parmi les sédatifs, et doit être mentionné ici parce qu'il est inscrit dans notre pharmacopée: je veux parler de l'oxalate de cérium.

† Oxalate de cérium. Je ne puis m'imaginer comment Simpson, à qui l'on doit la narcose chloroformique, arriva en 1854 à employer l'oxalate de cérium contre les vomissements incoërcibles de la grossesse et contre les gastralgies. La tradition populaire n'a joué aucun rôle en l'occurence. Au Groenland et en Sibérie, la gadolinite et la cérite, ces minerais d'une si grande rareté, ne sont pas connues de la population ou le sont à peine. Aucune considération scientifique, aucune recherche chimique industrielle n'a été le point de départ de son emploi thérapeutique. „On ignore complètement ses propriétés physiologiques" — ainsi s'exprime Richet dans le Dictionnaire de Physiologie à propos du cérium, bien que lui-même, en se basant sur l'étude comparative de solutions de chlorures métalliques au point de vue de leur action nocive sur les ferments et sur le coeur de grenouille (I, 44, 45), ait assigné au cérium une place parmi les métaux faiblement toxiques, entre le didymium et le caesium. Sont-ce peut-être les phénomènes lumineux produits par oxydation, qui sont bien plus intenses encore avec le cérium qu'avec le magnésium, qui ont suggéré à Simpson l'idée d'essayer cette substance comme agent sédatif dans le vomissement incoërcible? Quoi qu'il en soit, l'essai fut pratiqué, réussit admirablement et fut cause que l'oxalate de cérium fut inscrit dans la Pharmacopée, après que divers thérapeutes eurent confirmé les résultats favorables signalés par Simpson. L'oxalate de cérium n'a pas seulement été vanté contre les vomissements de la grossesse, les vomissements nerveux, les gastralgies, mais encore contre la toux, la coqueluche, etc En outre Gardner (1888) l'a préconisé contre le mal de mer et Ostankan (1897) contre les crises gastriques du tabes. Toutefois depuis quelques dizaines d'années, un silence de mauvais augure s'est fait autour de l'oxalate de cérium. On ignore si la poudre, qui est insoluble, agit comme agent protecteur, comme c'est le cas pour sous-nitrate de bismuth, on ignore aussi si cette substance a quelque action sur le système nerveux, mais personne ne juge qu'il vaut la peine de faire à ce sujet des recherches précises. Les travaux de Cossa, de Schiaparelli et Peroni, relatifs à la présence du cérium dans les cendres des végétaux (hêtre, orge), dans la poudre d'or, dans l'urine de l'homme, n'ont qu'un intérêt purement biologique. Il en est de même des recherches de Bokorny, établissant que le cérium est quelque peu toxique pour les algues. Ce silence produit l'impression d'une „mort sans phrase".

Mode d'administration et dosage. L'oxalate de cérium s'administre uniquement sous forme de poudre insoluble. Si l'on songe que dans notre tableau des doses maximales la dose maximale de l'oxalate de cérium est de 100 mgr. par prise et de 600 mgr. par jour; que dans les Pharmacopées allemande et italienne l'oxalate de cérium ne figure pas au tableau des doses maximales; que, suivant GARDNER, une dose de 1¹/₂ gr. répétée plusieurs fois par jour n'a aucun inconvénient, et produit même des effets très favorables; que précisément le magistère de bismuth à haute dose donne de bons résultats dans les gastralgies et le vomissement, on fera bien, si l'on désire utiliser l'oxalate de cérium au lit du malade, de ne pas considérer le tableau des doses maximales de notre Pharmacopée comme un guide auquel on peut se fier en toutes circonstances.

F. c. *β*. 3. *A*. IV. Pour diverses raisons j'éprouve quelque crainte en abordant l'étude du dernier agent sédatif. Tout d'abord parce que l'étude de cet agent me paraît être plutôt du ressort de la toxicologie que de la thérapeutique; ensuite, parce que la connaissance précise des alcaloïdes contenus dans les diverses variétés de la plante qui fournit ce remède exige une étude approfondie; enfin, parce qu'on peut produire des objections sérieuses quant à la place que j'assigne à cette substance. Comme je ne vois pas d'autre issue, j'aborde néanmoins mon sujet.

L'aconit est incontestablement un neurotique encéphalique dépresseur; et cependant on ne saurait le ranger parmi les neurotiques anesthésiques inhalatoires, ni parmi les hypnotiques. Il ne rappelle pas les narcotiques exerçant leur action sur l'écorce cérébrale, parce qu'il ne détermine ni hallucinations, ni délire, ni somnolence, bien qu'il doive la place qu'il occupe dans la thérapeutique à l'effet calmant qu'il exerce dans les névralgies, la prosopalgie, le céphalalgie et la migraine, ainsi que dans diverses affections nerveuses. WOOD assigne à l'aconit une place entre la vératrine et le cyanogène. Il présente en effet des liens de parenté manifestes avec ces deux substances: il tient de la vératrine par son action locale et résorptive, par son effet sur la pression sanguine et sur la respiration, tandis qu'il tient de l'acide cyanhydrique par son extrême toxicité et par la dépression la fonction respiratoire qu'il détermine. Toutefois on ne l'utilise pas comme sédatif respiratoire.

Nos connaissances au sujet des alcaloïdes de l'aconit (*Herba Aconiti*, *Aconitum napellus*), connaissances qui ne se complètent que bien lentement, peuvent à juste titre m'inspirer quelque crainte. Les feuilles d'odeur nauséabonde de *l'Aconitum napellus* (Renonculacée) de notre Pharmacopée renferment un alcaloïde, l'aconitine $C^{s}{}_{4}H_{47}NO_{4}$, qui par ébullition avec l'eau subit une double décom-

position: d'une part l'aconitine se dédouble en acide acétique et en *picro-aconitine* $C_{21}H_{27}(OCH_3)(OH)NO_4COC_6H_5$, et d'autre part, par suite d'une double réaction, l'aconitine se décompose simultanément en acide benzoïque et en *aconine* $C_{21}H_{27}(OCH_2)(OH)NO_4$. L'aconine est probablement l'éther méthylique d'une quinoline plusieurs fois hydroxylée, mais ce fait n'est pas encore suffisamment établi. Ce qui est certain, c'est que l'aconine est à peine toxique (CASH et DUNSTAN) et que la picro.aconitine doit être considérée comme le benzoate d'aconine. Lorsque j'aurai ajouté que l'aconitine extraite de l'Aconitum ferox $C_{36}H_{49}NO_{12}$, par ébullition avec l'eau, se décompose en acide acétique et en picropseudoaconitine, et que celle-ci, par ébullition avec la potasse donne naissance à l'acide vératrinique (acide diméthylprotocatéchique) et à la pseudaconine $C_{21}H_{25}(OCH_3)(OH)_2NO_2$, qu'il existe encore trois autres variétés d'aconit avec des alcaloïdes correspondants, vous reconnaîtrez avec moi que la connaissance des alcaloïdes de l'aconit exige une étude approfondie, dont celle des alcaloïdes du vératrum ne peut donner qu'une faible idée.

Enfin, vous disais-je, j'aborde avec appréhension l'étude de l'aconit parce que depuis des siècles cette plante est considérée comme un des poisons les plus violents, que PLINE qualifiait de „omnium venenorum ocissimum" et qui au moyen-âge fut fréquemment employé par les Papes et par les Ducs comme jugement de Dieu pour le châtiment des malfaiteurs insignes Ce n'est que dans la seconde moitié du 18e siècle que l'aconit prit place dans l'arsenal thérapeutique, à la suite des expériences exécutées par STÖRCK sur sa propre personne. Depuis que l'on a isolé les alcaloïdes qu'il contient et qu'on a relaté plusieurs cas d'intoxication mortelle provoqués par leur emploi, l'usage de l'aconit est devenu beaucoup moins fréquent.

Un des empoisonnements survenus „bona fide" qui compte parmi les plus frappants est certainement celui du Dr. C. MEIJER de Winschoten. Le docteur MEIJER était un jeune médecin allemand qui s'était établi à Winschoten, après avoir passé devant la commission d'Etat de Hollande un simple examen pratique (de nos jours les choses sont plus compliquées). Je faisais à cette époque partie de la commission. L'examen du Dr. MEIJER fut satisfaisant sous tous les rapports; je dirai cependant — ceci est peut-être une indiscrétion — que son examen sur la pharmacologie fut peu brillant, mais que ses connaissances théoriques étendues et ses connaissances pratiques remarquables dans le domaine de la médecine, de la chirurgie et des accouchements nous déterminèrent à fermer les yeux sur ce que ses connaissances pharmacologiques pouvaient avoir d'insuffisant. Etabli comme praticien à Winschoten,

il administra plus d'une fois, ainsi qu'il l'avait appris en Allemagne, une solution de nitrate d'aconitine à 2 pour mille, à la dose de 20—40—60 gouttes, dans le traitement des névralgies. Le 16 Mars 1880 un femme habitant BEERTA vint le trouver pour lui dire que son mari, à qui ces gouttes avaient été prescrites, était devenu indisposé après avoir pris cinq gouttes, et que le jour suivant, après avoir pris 20 gouttes il s'était trouvé si mal, qu'il faisait demander s'il ne valait pas mieux s'abstenir de ce remède. „Nullement, répondit le docteur, c'est un excellent médicament, que j'ai fréquemment administré à ma propre mère, et voyez, j'en fais moi-même usage." Ce disant il versa une cinquantaine de gouttes de la petite bouteille, que la femme avait rapportée, dans un verre à vin et, après l'avoir rempli de vin, il le vida.

La femme rentra rassurée chez elle. Quatre heures et demie plus tard le jeune médecin, doué d'un réel talent, succombait à la suite de l'absorption de 3 à $3^1/_2$ mgr. d'aconitine. Le malade de BEERTA, sur les paroles rassurantes de sa femme, s'était décidé à prendre une nouvelle dose de 10 à 12 gouttes. Il en fut de nouveau fort indisposé, mais le lendemain il était presque complètement rétabli. Un autre malade, qui avait pris les mêmes gouttes pour une légère indisposition, présenta des symptômes très graves d'intoxication, mais au bout de $6^1/_2$ heures le danger avait disparu. Le docteur HAAKMAN TRESLING nous a décrit en détail les souffrances du Dr. MEIJER et les symptômes auxquels il succomba. La cause de l'empoisonnement fut que le pharmacien, pour remplacer l'aconitine allemande demandée (FRIEDLÄNDER) dont la provision était épuisée, avait fait venir une nouvelle quantité d'aconitine sans prévenir le médecin et qu'on lui avait envoyé l'aconitine française de PETIT, dont la toxicité est 180 fois supérieure à celle de l'aconitine de FRIEDLÄNDER. L'identité de nom des préparations chimiques ne garantit donc nullement l'identité d'effet, l'identité de composition chimique. Il en résulte que la fixation de doses (et de concentrations) déterminées devient une oeuvre vaine pour les agents chimiques de cet ordre, et une intoxication mortelle peut résulter de l'emploi de certaines doses et de certaines concentrations, alors que l'expérience clinique et l'expérimentation nous ont fait connaître leur innocuité, pour des substances désignées sous le même nom.

La rédaction d'une Pharmacopée internationale, qui pour les agents chimiques actifs désignés sous le même nom exigerait une identité complète de préparation et d'action, devient une nécessité du temps présent: ainsi s'exprimaient déjà, il y a 20 ans, PFLUGGE, SNIJDERS et beaucoup d'autres. Nous voici déjà en 1905 et il n'est pas encore question de satisfaire à ce voeu. Pardonnez-moi cette

digression, mais il ne saurait être question de pratique pharmacothérapeutique convenable, aussi longtemps que subsistent de pareilles anomalies.

A part le cas du docteur MEIJER, je pourrais encore vous citer le cas intéressant relaté par VIBERT. Une bouteille de vin de quinquina, qui par erreur contenait de l'alcoolature d'aconit, fit le tour dans trois familles. Il en résulta six cas d'empoisonnement dont trois mortels. Il me parait superflu de citer d'autres exemples.

Une question se pose ici forcément: l'aconit et l'aconitine possèdent-ils donc des vertus thérapeutiques tellement remarquables que nous ne devons pas nous laisser effrayer par leur action toxique, quitte à les prescrire en nous entourant de toutes les précautions possibles? Ou bien leurs effets thérapeutiques peuvent-ils être obtenus avec tout autant de certitude par l'administration d'autres agents chimiques? Pour répondre à cette question, il est nécessaire d'étudier les propriétés physiologiques de l'aconit avant d'aborder ses applications thérapeutiques.

L'aconit et l'aconitine possèdent une action locale bien marquée. Appliqués sous forme de frictions, ils déterminent des démangeaisons et une sensation de fourmillement, et consécutivement une anesthésie locale. Les muqueuses buccale et nasale sont encore plus sensibles que la peau à l'action de ces substances; l'éternuement s'observe fréquemment, mais il ne se produit pas d'inflammation véritable. *L'aconitine se résorbe très rapidement*, tant par la voie intestinale que par la peau. Plus intéressante encore à ce point de vue que le cas relaté par CORTI, dans lequel les phénomènes d'intoxication se déclarèrent après des frictions pratiquées sur la peau au moyen d'un liniment composé de camphre et d'aconit, est l'observation faite par le pharmacien SCHNEIDER: 2 ou 3 heures après la manipulation de préparations d'aconit en grandes quantités, lui et ses assistants ont chaque fois présenté des symptômes manifestes d'intoxication par cette substance, en dépit des précautions les plus minutieuses. Les phénomènes d'intoxication persistent toute la journée mais ont disparu le lendemain. *L'élimination de l'aconit et de l'aconitine se fait principalement par les reins* (exagération de la diurèse), mais elle se fait aussi par la muqueuse intestinale. On n'a pas constaté de phénomènes inflammatoires dans les organes d'élimination.

Les phénomènes résorptifs observés à la suite de l'administration interne et de l'absorption par la peau sont: *une sensation spéciale d'irritation et de brûlure dans la bouche, aux lèvres, à la langue (principalement à la pointe), à l'extrémité du nez, aux joues, s'accompagnant fréquemment de prosopalgie.* VAN HELMONT signale déjà cette sensation spéciale de brûlure, qui dans certains cas peut aller

jusqu'à la raideur de la langue; parfois le sujet a la sensation d'avoir la bouche fortement enflammée et la déglutition devient difficile et même impossible (cas du docteur MEIJER). La sécrétion salivaire est augmentée. Il semble certain que cette augmentation de la sécrétion est en partie d'origine réflexe, mais elle pourrait être due aussi en partie à une action adénotonique, car on a plus d'une fois signalé une augmentation de la sécrétion sudorale, comme la produit la pilocarpine (AUBERT). Remarquons toutefois que la transpiration (qui chez le Dr. MEIJER ne fut observée que peu de temps avant la mort) peut fort bien être provoquée d'une manière secondaire par l'asphyxie. La sensation de brûlure se propage au pharynx, à l'estomac et au bas du corps. Des nausées et des vomissements peuvent suivre, et sont en partie d'origine périphérique, en partie d'origine centrale. La diarrhée est un phénomène fréquent. Du côté du système nerveux, on observe, outre les *troubles de la sensibilité*, *des troubles moteurs*, *et des troubles très importants de la fonction des centres de la moelle allongée*. Les troubles sensitifs consistent dans une sensation générale de fourmillement siégeant sur toute la surface cutanée de la tête aux pieds et dans une diminution importante de la sensibilité tactile. Les *troubles moteurs* se manifestent par l'impossibilité du sujet à se tenir debout, par une grande faiblesse des jambes et par des convulsions intenses qui ne manquent jamais dans les cas d'intoxication mortelle. *Parmi les centres de la moelle allongée, ceux des mouvements cardiaques et de la respiration sont particulièrement sensibles à l'action de l'aconit.* Lequel de ces deux centres est le plus sensible au poison, et la mort est-elle due à l'arrêt de la respiration ou à la paralysie cardiaque, est-elle produite par asphyxie ou par syncope? Les opinions diffèrent sur ce point. LEONIDAS VAN PRAAG, LABORDE et d'autres estiment que la dyspnée, l'arrêt de la respiration, constitue le phénomène capital, tandis que WOOD et CANTANI considèrent les troubles cardiaques comme tellement prédominants, qu'ils rangent l'aconit parmi les „cardiac depressants", c.-à-d. les narcotiques âcres cardioplégiques. Dans le cas du Dr. MEIJER, la mort fut déterminée par les troubles cardiaques. Au cours d'expériences instituées sur sa personne, PAUL SICK, après l'absorption quotidienne de doses très petites de teinture d'aconit continuées pendant trois semaines, constata une modification de la fréquence du pouls, mais n'observa aucun phénomène du côté de la respiration. L'homme réagit dans ces cas comme la grenouille (WAGNER). Dans d'autres cas les troubles respiratoires, qui se manifestent par une forte oppression, par une dyspnée intense pouvant faire place à de l'apnée, constituent le phénomène dominant (SCHROFF). La réaction à l'aconit dans ces cas est analogue à celle présentée par

le pigeon ou par les mammifères (WAGNER). Les différences observées s'expliquent si aisément par l'identité de nom de variétés d'aconitine très différentes, par l'identification de l'aconit avec l'aconitine, qu'il n'est pas nécessaire pour les interpréter d'admettre des différences dans l'individualité des sujets intoxiqués. C'est pourquoi, partageant l'eclectisme de CANTANI et de DUJARDIN-BEAUMETZ, nous croyons que le centre cardiaque et le centre respiratoire sont tous deux intéressés. Il n'est nullement question en l'occurence d'une affection périphérique des muscles respiratoires ou du myocarde.

Il me reste à parler des *troubles qui se produisent du côté du cerveau*. Une grande inquiétude et agitation, une céphalalgie intense, l'incapacité de voir, d'entendre et de goûter (le sucre n'est plus reconnu, mais le goût amer est encore perçu), la conservation parfaite de la conscience jusqu'au moment où se produisent les convulsions, l'absence de tout trouble d'association, le défaut de sommeil et de somnolence; tels sont les phénomènes observés. Dans un très petit nombre de cas, le délire a été constaté (BLYTH). Pour compléter le tableau de l'intoxication, il convient de mentionner encore la pâleur de la peau, l'abaissement considérable de la température (HÖGYES), les troubles importants des échanges organiques, la dilatation et le rétrécissement alternatifs de la pupille. Chez la grenouille, l'aconitine agit sur les nerfs moteurs comme le curare, ainsi que l'avaient déjà constaté de nombreux auteurs anciens en se servant de l'aconit et que l'a démontré de nouveau PFUGGE, dans une série d'expériences instituées dans ce but au moyen de l'aconitine de PETIT.

C'est une erreur de croire que l'on peut combattre un empoisonnement par l'aconit ou par l'aconitine grâce à l'administration d'un antidote. Il est cependant indiqué en pareil cas d'intervenir avec énergie, d'utiliser toute la série des analeptiques: la chaleur, l'électricité, les boissons alcooliques, le café, le caféine (en Angleterre on recommande la digitale), les injections sous-cutanées de camphre, d'éther, etc. En prolongeant la durée de l'existence on augmente les chances de sauver le malade. Lorsque le danger existe surtout ou exclusivement du côté de la respiration, les chances de succès augmentent, car la respiration artificielle pratiquée de bonne heure peut sauver le malade (LEWIN).

Voyons maintenant quel parti nous pouvons tirer au point de vue thérapeutique, de cette substance protéiforme, dont le nom seul est toujours identique à lui-même.

Emploi thérapeutique. C'est STOERCK qui introduisit l'aconit dans la pratique. HAHNEMANN et les homéopathes y voient un remède à leur goût et lui attribuent une grande importance. L'aconit en effet, provoque et guérit la céphalalgie, provoque et guérit les

prosopalgies, etc., provoque et guérit les convulsions! A propos de cette dernière indication, il convient de citer le nom de WEDEKIND, qui dans un cas de tétanos prescrit un mélange composé de $2^1/_2$ d'hydrate de chloral, de $4^1/_2$ de bromure de potassium, de 30 gouttes de teinture d'opium et de 5 gouttes de teinture d'aconit, et qui, après guérison de son malade, chante les louanges de l'aconit!

Pour ce qui concerne la céphalée, HAAKMAN TRESLING qualifie l'aconit de remède souverain contre la migraine, et LERVY vante son efficacité contre la céphalée syphilitique. TURNBULL et GUBLER le préconisent comme un agent thérapeutique énergique dans la *prosopalgie;* STÖRCK l'avait d'ailleurs recommandé d'une manière générale contre toutes les variétés de névralgies et en 1886 TILT s'est exprimé dans le même sens. Les violentes douleurs de la goutte et du rhumatisme céderaient à l'action de l'aconit (STÖRCK) et les homéopathes le considèrent comme indiqué dans les états fébriles s'accompagnant d'inflammation et de douleurs. WOOD se sert de l'aconit (et non de l'aconitine), pour abaisser la pression sanguine dans les fièvres sthéniques; TISON et d'autres l'ont employé avec succès dans l'érysipèle de la face. Je passe sous silence les autres indications, car on a préconisé l'aconit comme antispasmodique (YOUMAN l'a employé dans le spasme laryngé) et comme modérateur de l'hyperexcitabilité réflexe, et je pose la question: *la thérapeutiqne du 20e siècle a-t-elle encore besoin de recourir à l'aconit pour remplir toutes ces indications?* Ne dispose-t-elle pas *d'antithermiques analgésiques*, tels que l'antipyrine, d'antirhumatismaux tels que le salicylate de soude? Ne nous enseigne-t-elle pas à éviter autant que possible les agents chimiques dans le traitement des maladies infectieuses? Et dans de nombreux cas de névralgie, n'avons-nous pas l'intervention chirurgicale qui, au lieu d'enfermer l'ennemi dans la place, permet d'instituer un traitement causal?

L'aconit et l'aconitine ont également été employés parfois à l'extérieur comme agents analgésiques. En 1885 le dentiste KORMA conseilla, dans les cas de pulpite, d'introduire dans la cavité une bandelette de papier imprégnée d'une solution d'un sel d'aconitine.

Mode d'administration et dosage. Si *malgré tout* on désire prescrire l'aconit, on choisira *l'extrait ou la teinture.* Dans notre pharmacopée actuelle la dose maximale indiquée pour l'extrait est de 100 mgr. par prise et de 500 mgr. par jour. Les Anglais et les Américains emploient la teinture (1 pour 2.5 d'alcool) à la dose de 50—250 mgr. par prise. Quant aux homéopathes ils se servent d'une solution extrêmement diluée. L'aconitine a été bannie à dessein de la IIIe édition de notre Pharmacopée. Si on veut employer l'aconitine, ou suivra l'exemple de VAN RENTERGHEM qui

prescrit des pilules a $^{1}/_{40}$ de milligramme (Aconitine cristallisée Merck 5 mgr., extrait de gentiane, miel blanc āā 9.5, glycérine 1 goutte, pour 200 pilules), ou bien on fera préparer une mixture, l'aconitine étant dissoute dans un mélange d'alcool, d'eau et de glycérine en proportion telle que 50 ou 100 gouttes correspondent à un milligramme. Toutefois ce mode d'administration n'est sûr que si l'on connaît l'intensité d'action de l'aconitine prescrite et délivrée. Si l'on tient compte de la toxicité variable des préparations galéniques d'aconit, de la différence d'activité des aconitines vendues sous le même nom, de la toxicité beaucoup plus grande de la pseudo-aconitine qui, bien que niée par Kramer, a été nettement mise en évidence par d'autres auteurs, si l'on tient compte enfin du perfectionnement de la technique et des progrès effectués dans la préparation des produits dans les grandes fabriques chimiques, il semble nécessaire que le médecin consciencieux essaie chez l'animal le pouvoir toxique de l'aconitine fournie à un moment déterminé par une firme, avant qu'il puisse prescrire en toute sécurité cette substance à ses malades.

NONANTE-TROISIÈME CONFÉRENCE.

Névrotiques encéphaliques dépresseurs. Sédatifs respiratoires.

F. c. β. 4 B. 1. *Eau de laurier cerise.* Présence de l'amygdaline et de ses produits de décomposition dans les feuilles de laurier-cerise, d'amande amère, etc. Dédoublement de l'amygdaline sous l'influence d'émulsine en HCy et benzaldéhyde. Action physiologique du CyH. Toxicité. Importance secondaire de la combinaison formée par CyH avec l'hémoglobine. Hémoglobine cyanogénée (ZEYNEK). Intoxication par le cyanogène chez les grenouilles privées de sang. Action inhibitrice exercée sur tous les processus d'oxydation par CyH. Affinité de CyH pour le centre respiratoire. Affinité pour le système nerveux central, pour le coeur. Action du CyH à dose très faible chez l'homme sain (SCHULZ). Stades nerveux, convulsif et asphyxique de l'intoxication par CyH. Elimination de CyH. Particularités toxicologiques. Traitement de l'empoisonnement par CyH (CyK). Action des hyposulfites. *Emploi thérapeutique:* comme sédatif respiratoire, comme sédatif général. Action du benzaldéhyde. Mode d'administration et doses. CyK. Cyanamide. Iodocyanogène. Hydrate de chloralcyanogène. Oxycyanure de mercure et cyanure de mercure.

II. *Lobélie enflée.* Lobéline. Action physiologique. Irritation locale produite par la lobélie. Emploi thérapeutique: comme antiasthmatique dans la bronchite, comme hémostatique. Lobélie syphilitique. Mode d'administration et dosage. Teinture de lobélie.

III. *Ecorce de Quebracho.* Action physiologique et emploi thérapeutique. Alcaloïdes. Mode d'administration et dosage.

J'en suis arrivé à ma dernière conférence, que je consacre aux sédatifs respiratoires. Je rappellerai tout d'abord à votre souvenir une série d'agents chimiques dont je vous ai parlé antérieurement et qui répondent de tout point au but que l'on poursuit par l'administration de ces agents respiratoires, notamment d'améliorer une respiration troublée et difficile, de calmer la sensibilité extrême de la muqueuse respiratoire qui se manifeste par des mouvements respiratoires tumultueux. Pour nous comme pour nos prédécesseurs, la morphine et la codéine constituent d'excellents remèdes contre la toux et tout en laissant de côté le tartre stibié, je dois reconnaître que par suite de l'affinité que présentent ce sel double, l'émétine, etc. pour le centre respiratoire, le tartre émétique aussi bien que l'ipéca ont leur place marquée parmi les sédatifs respiratoires. Il semble toutefois probable que leur action sur la respiration n'est que secondaire

et résulte de l'action déprimante qu'ils exercent sur le cerveau et sur le système nerveux central tout entier. Une sensibilité spéciale, une affinité élective de ces agents chimiques pour le *centre respiratoire* nous a d'ailleurs paru si peu probable que même, pour les alcaloïdes de l'opium, nous estimons que les centres corticaux sont influencés en première ligne et que l'action sur le centre respiratoire n'est que secondaire. Dans le cas des sédatifs respiratoires vrais, c'est *avant tout le centre respiratoire de la moelle allongée qui constitue le locus minoris resistentiae.* Naturellement l'action de ces agents thérapeutiques ne s'exerce pas exclusivement sur le centre respiratoire; le cerveau subit également leur influence qui se manifeste par la paralysie de la volonté, l'obnubilation de la conscience, des paralysies et des convulsions. Mais la sensibilité du centre respiratoire vis-à-vis de ces agents thérapeutiques constitue leur caractère dominant; elle en fait des remèdes extrêmement dangereux, et même mortels, à moins qu'on ne les emploie en solution extrêmement diluée et à dose faible. Le prototype de ces sédatifs nous est fourni par les feuilles du Prunus laurocerasus, laurier-cerise (Prunacée) et surtout par l'eau distillée obtenue au moyen de ces feuilles, l'

F. c. β. 4. I. Eau de laurier-cerise. Les éléments constituants des feuilles de laurier-cerise ne se retrouvent pas seulement dans les amandes amères, mais encore dans toute une série de prunacées (van der Ven) et dans d'autres familles végétales. Parmi celles-ci il faut citer le *Pangium edule* (Greshoff); c'est chez cette plante que M Treub et Gouve étudièrent les relations existant entre la formation de CyH dans les plantes et l'assimilation de l'albumine. En outre les feuilles de *Lotus arabicus*, de même que celles de laurier-cerise, contiennent un glycoside ($C_{22}H_{19}O_{10}$) et une enzyme, qui par leur action réciproque donnent naissance, outre l'acide prussique et la dextrose, à une matière colorante jaune: la lotoflavine (Dunstan et Henry). L'acide cyanhydrique ne se trouve pas seulement dans certaines plantes, mais encore dans certains organismes animaux. Guldensteede Egeling l'a rencontré chez un myriapode (Fontania), et celui qui connaît l'opinion de Pflüger relative à la présence constante d'acide sulfocyanique chez les animaux supérieurs, ne sera nullement étonné de ce fait.

Il est vraiment remarquable que déjà du temps de Linnée les feuilles de laurier cerise étaient chez nous „usitatissimae pro infuso in morbis pulmones depascentibus" (Murray). Pour celui qui sait que le laurier-cerise fut envoyé de Trébizonde comme plante nouvelle à de les Cluses, et que Clusius, le premier professeur de botanique qui enseigna à l'université de Leyde, se donna beaucoup de peine

pour faire connaître cette belle plante, cette prédilection de nos campagnards pour le laurier-cerise se comprend aisément L'action toxique mortelle des amandes amères, qui fut constatée chez l'animal par DIOSCORIDE, appartient également au laurier-cerise, et depuis l'époque où des cas d'empoisonnement se produisirent à Dublin (1725), on fut à tel point convaincu des propriétés toxique du laurier-cerise (INGENHOUSZ) que l'opinion de MURRAY: „paucis aliis venenis nequitia cedens" était considérée comme au-dessus de toute contestation.

Les feuilles de laurier-cerise, de même que les amandes amères, ne contiennent pas le poison lui-même, mais le plus anciennement connu des glucosides, *l'amygdaline*. L'amygdaline $C_{20}H_{27}NO_{11}$ appartient au nombre des glucosides qui par décomposition hydrolytique donnent naissance aux aldéhydes. *L'aldéhyde* produite aux dépens de l'amygdaline qu'on retire des feuilles de laurier-cerise et des amandes amères, est la *benzaldéhyde*, l'essence d'amandes amères C_6H_5CHO. Mais en même temps que la benzaldéhyde prend naissance, sous l'influence de l'émulsine (l'enzyme bien connu des feuilles de laurier-cerise et des amandes amères, qui n'est pas contenue dans les mêmes cellules que l'amygdaline), une substance extrêmement toxique, l'acide cyanhydrique CNH:

$$C_{20}H_{27}NO_{11} + 2\,H_2O = C_7H_6O + 2\,C_6H_{12}O_6 + CNH.$$

La décomposition se fait en deux temps; d'abord l'amygdaline se décompose en glucose et en phényloxyacétonitrile, ensuite le phényloxyacétonitrile se décompose en benzaldéhyde et en acide cyanhydrique:

$$C_{20}H_{27}NO_{11} + 2\,H_2O = 2\,C_6H_{12}O_6 + C_6H_5CH(OH)CN$$
$$C_6H_5CH(OH)CN = C_6H_5COH + CNH.$$

L'eau de laurier-cerise, de même que l'eau d'amandes amères contient 1 pour mille de (CNH) CyH. Toutes deux renferment la benzaldéhyde. On comprend dès lors que notre Pharmacopée permette de donner l'eau d'amandes amères en place de l'eau de laurier-cerise. Toutes deux constituent des solutions diluées de CyH de concentration égale. Les deux solutions étant considérées comme équivalentes, on peut admettre que CyH est l'élément constituant actif et que la benzaldéhyde ainsi que les autres substances, qui y sont contenues, n'ont qu'une importance secondaire ou même nulle.

L'action physiologique de CyH a été fréquemment étudiée et décrite. Avec l'aconitine, c'est un des poisons les plus violents que nous connaissions. Le drame du Dr. MEIJER à Winschoten déterminé par l'aconitine à eu plus d'une fois son pendant à la suite de l'administration d'acide cyanhydrique et de composés cyanogénés. Dans une potion destinée à un enfant, un pharmacien avait mis par erreur du cyanure de potassium ou lieu de chlorate de potas-

sium; l'enfant succomba après l'absorption de la première cuillerée. Lorsqu'on rapporta la potion au pharmacien, il fit comme le Dr. MEIJER, il en but une gorgée et mourut presque instantanément (ARNOLD). *Les propriétés toxiques intenses de l'acide prussique ne résultent pas de son action sur le sang. La combinaison fixe formée par le cyanogène avec l'hémoglobine*, étudiée par PREYER, KOBERT et récemment par ZEYNEK, s'observe d'une façon constante dans l'intoxication par l'acide prussique. Ainsi que ZEYNEK nous l'a appris, elle est cristalline et cristallise sous deux formes; sa coloration est celle du sang oxygéné, mais sa solution convenablement diluée donne la *raie simple de l'hémoglobine* (réduite), qui persiste sans modification malgré l'apport d'oxygène. L'hémoglobine cyanogénée diffère notablement de la méthémoglobine, dont le spectre varie sous l'influence des différentes réactions, et est considérée par ZEYNEK comme identique à la *photométhémoglobine.* L'intoxication par CyH est, en effet, caractérisée par la coloration rouge vif du sang veineux. *Toutefois cette combinaison fixe de CyH avec l'hémoglobine se montre dépourvue de toute toxicité chez le chien.* Un chien de 8 Kilogr. tolère parfaitement une dose de 6 gr. d'hémoglobine cyanogénée administrée à l'intérieur; or, la résorption de CyH se produit très rapidement dans l'estomac (MELTZER). Cette expérience confirme les considérations que j'ai déjà developpées devant vous. Nous savons en effet, que l'affinité pour le sang présentée par toute espèce de substances volatiles ou non, constitue il est vrai, un excellent moyen pour déceler la nature de l'agent toxique et doit être considérée comme un phénomène des plus important, mais nous savons aussi que *cette affinité ne nous permet nullement* de déterminer sur quel endroit de l'organisme l'action toxique s'exerce tout d'abord (qu'on se rappelle H_2S, CO, le chloroforme). Cela s'applique de tout point au CyH (DONATH, BELKY): une grenouille dont le sang a été remplacé par une solution de chlorure de sodium succombe aussi rapidement qu'une grenouille normale, lorsqu'on soumet ces animaux à une solution de CyH de même concentration (LEWISSON). C'est dans le centre respiratoire, dans la moelle allongée, qu'il faut chercher l'endroit où s'exerce l'action toxique de CyH. Aucun autre endroit de l'organisme ne réagit de pareille façon à l'action de l'acide prussique. Dans tous les tissus, l'acide cyanhydrique détermine l'arrêt des processus d'oxydation (PREYEN, HILLER et WAGNER). Comme le tissu nerveux est bien plus sensible que tous les autres tissus aux troubles des processus d'oxydation et qu'aucune autre partie du système nerveux n'est aussi sensible que le centre respiratoire, c'est ce dernier qui en réalité subit tout d'abord l'action du poison.

La paralysie de la respiration précédée, suivant quelques auteurs,

par une excitation de très courte durée, se manifestant par une dyspnée intense, des spasmes expiratoires et finalement par l'arrêt de la respiration: tel est le tableau de l'intoxication. Les spasmes respiratoires ainsi que ceux qui se produisent dans les muscles du tronc, des membres et de la face, sont véritablement de nature asphyxique et s'observent fréquemment sous forme d'opisthotonos (Ittner). En outre, tout comme dans la suffocation mécanique, l'excitabilité réflexe a disparu, les pupilles sont dilatées et fixes (Meyer), le globe oculaire est repoussé en avant (exophtalmie). Mais comme l'acide prussique entrave ou arrête dans tous les tissus les processus d'oxydation, annihile l'action de tous les enzymes, et détermine une asphyxie interne en dépit d'un apport abondant d'oxygène, les modifications produites du côté de la circulation sanguine et de la pression sanguine sont totalement différentes de celles dont s'accompagne la suffocation mécanique. Dans celle-ci, par suite de l'excitation du vague et du centre vaso-moteur, le pouls est fort et ralenti, et la pression sanguine s'élève. *Aussitôt après la paralysie du centre respiratoire, se produit celle du centre cardiaque et du centre vaso-moteur.* Les battements cardiaques diminuent rapidement et la pression sanguine tombe bientôt à zéro. La paralysie cardiaque n'est toutefois pas exclusivement d'origine centrale. Elle est également périphérique, car si on fait traverser le coeur isolé par une solution de CyH, on constate qu'il s'arrête très rapidement en diastole (Harnack, Witkowski, Loewi).

Voyons maintenant si la thérapeutique peut tirer parti de ce poison foudroyant? Elle ne le pourra évidemment que si la solution est tellement diluée et la dose tellement minime, que tout danger pour l'existence est exclu ou tout au moins réduit au minimum. Des expériences relatives à l'action physiologique de solutions extrêmement diluées de CyH ont été instituées chez l'homme normal sous la direction de Schulz et Taube. Une solution de CyH à 1 : 1000 (eau d'amandes amères) fut administrée à la dose de dix gouttes répétée 2 fois par jour à des étudiants jouissant d'une parfaite santé. Un gramme d'eau d'amandes amères correspond à environ à 20 gouttes; la dose quotidienne était donc de 1 milligramme CyH. Au bout de quelques jours, tous les sujets qui s'étaient prêtés à cette expérience présentèrent un coryza bien manifeste, qui persista pendant toute la durée de l'expérience; en même temps existait de la céphalée frontale, de la toux, des sensations anormales (irritation, chatouillement, rudesse) au niveau de la gorge et du pharynx. La muqueuse du nez, du pharynx du larynx et de la trachée, sécrétait une humeur abondante et visqueuse. Ce catarrhe déterminait une sensation de poids au niveau de la poitrine et la respiration était difficile et irrégulière. En outre l'eau de laurier-

cerise produisait une sensation de lassitude, amenant le sommeil et faisant place par moments à de l'excitation psychique; elle provoquait aussi de l'étourdissement, une légère faiblesse et des modifications du pouls consistant le plus souvent en un ralentissement, parfois en une accélération. Entre ces phénomènes, qui se dissipent rapidement lorsqu'on interrompt l'administration du remède et ceux qui accompagnent l'intoxication mortelle, il existe toute une série de modifications physiologiques qui ont conduit à distinguer dans l'intoxication par des doses et des concentrations intermédiaires, *un stade nerveux*, *un stade convulsif et un stade asphyxique* (ORFILA, KOBERT), dont la description détaillée me paraît inutile.

Une solution de CyH est résorbée par toutes les muqueuses avec une extrême facilité. Il suffit d'instiller une solution d'acide prussique dans l'oeil d'un animal pour provoquer un empoisonnement. L'inhalation d'air chargé de CyH détermine très rapidemeut la mort; le chimiste qui découvrit ce corps (SCHEELE) en fit l'expérience, une bouteille remplie de ce liquide s'étant brisée entre ses mains. A cette résorption rapide correspond une élimination peu active. L'acide cyanhydrique qui circule dans le sang ne semble pas s'éliminer par l'urine; tout au moins n'a-t-on pu déceler la présence de CyH dans l'urine après intoxication produite par administration interne, alors qu' à l'autopsie sa présence peut être démontrée dans tous les organes, principalement dans les organes à vascularisation riche. La combinaison fixe du cyanogène avec l'hémoglobine, qui se forme dans le sang, semble ne se dissocier qu'avec une très grande lenteur.

Toute une série de particularités toxicologiques méritent encore d'être mentionnées. Ainsi, les nerfs périphériques moteurs et sensitifs sont très rapidement tués sous l'influence d'une application locale d'acide cyanhydrique, bien que dans les cas d'intoxication mortelle par cette substance, dont l'action se porte tout d'abord sur le système nerveux central, ces nerfs aient conservé toute leur excitabilité. Ensuite, les diverses espèces animales offrent une sensibilité très variable vis-à-vis de CyH; la souris, par ex., supporte des doses 2 à 3.5 fois plus élévées que le lapin. D'autres organismes vivants présentent de même une sensibilité très différente vis-à-vis de CyH, qui est sans action sur la *levûre de bière* (LOEW), tandis que sa toxicité est bien prononcée pour les algues et les infusoires (BOKORNY). Notons encore que dans CyK et CyNa, c'est le Cy seul qui est toxique, et la toxicité est identique à celle de CyH, tandis que la présence de K ou de Na ne modifie en rien l'action toxique (THEBEN, RUDOLPH, v. BURCH); que le cyanogène, qui d'ailleurs se rapproche à tous les points de vue de CyH, s'en

distingue uniquement par une action moins intense et pénètre avec une facilité extrême dans le sang à travers la peau (B. BUNGE); enfin, fait remarquable, que la sensibilité du lapin vis-à-vis de CyH diminue par l'administration préalable de faibles doses de H_2S, CO ou As (FROSCHAUER).

Le *traitement de l'intoxication par CyH* (*CyK*, *CyNa*) mérite de nous arrêter plus longtemps. Certains médecins espéraient avoir trouvé dans l'atropine un antagoniste efficace de CyH (PREYER), mais il n'a que rarement donné de bons résultats et conjuré une issue fatale (WICHMANN). Il est incontestable que la *respiration artificielle* est infiniment plus efficace. MEURICE a institué sur l'emploi du *nitrate de cobalt* (ANTAL) comme antidote une série de recherches démontrant que cette substance est en état de neutraliser CyK en CyH, du moins chez le lapin, sans qu'il soit possible jusqu'ici de préciser le processus chimique qui s'accomplit dans l'organisme. Nous pouvons passer sous silence l'emploi du *permanganate de potassium* comme antidote (KOSSA) de CyH. Par contre dans *l'hyposulfite de soude* nous possédons un agent qui *désintoxique*, qui exerce une action antitoxique, capable de transformer le cyanogène en une combinaison de rhodium peu toxique (LANG, PASCHELES). Toutefois l'hyposulfite ne possède aucune action curative (HEYMANS); son action est uniquement préventive. Il n'a d'autre pouvoir que de transformer en une combinaison chimique fixe le poison qui circule encore dans le sang et qui n'est pas encore combiné aux éléments tissulaires. Son action est d'autant plus énergique qu'il peut atteindre plus rapidement l'acide cyanhydrique introduit dans l'organisme. Lorsque les phénomènes toxiques se sont déjà déclarés, il est impuissant à les combattre; son action se borne à rendre inoffensives les molécules toxiques avec lesquelles il arrive en contact. Aussi, bien que l'hyposulfite (thiosulfate) montre (dans les expériences instituées chez les animaux) un pouvoir antitoxique réel vis-à-vis des nitriles, parce qu'il arrête immédiatement la molécule qui se forme aux dépens de ceux-ci, en pratique son importance dans le traitement de l'intoxication par le CyH etc. n'est qu'accessoire; car pour qu'on puisse donner sans inconvénient une dose égale à 4 ou 5 fois la dose mortelle — ce qui serait de nature à entraîner la conviction — il faudrait pouvoir administrer *à l'avance* le contre-poison.

L'emploi thérapeutique de CyH ne peut consister que dans l'administration de l'eau de laurier-cerise ou l'eau d'amandes amères. Malgré l'opinion de CANTANI quelque peu empreinte de scepticisme, le CyH employé sous cette forme constitue un *sédatif respiratoire* qui, en diminuant l'excitabilité du centre respiratoire, est capable de modérer ou d'entraver le processus réflexe bien connu que con-

stitue *la toux.* Il est d'ailleurs tout à fait indifférent par quelle maladie des poumons ou des autres voies respiratoires la toux est provoquée. Il ne satisfait à aucune indication causale, et n'est en aucune façon un agent spécifique, mais c'est un *remède symptomatique de premier ordre.* Comme *sédatif général*, comme agent *hypnotique et narcotique*, le laurier-cerise est susceptible d'applications nombreuses; mais à ce point de vue son importance thérapeutique est inférieure à celle des autres sédatifs et hypnotiques que nous connaissons. L'action antipyrétique de l'eau de laurier-cerise, vantée par Rasori et par l'école italienne et que l'on croyait tombée depuis longtemps dans l'oubli, a été signalée de nouveau il y a quelques années par Frohne, à la suite d'expériences instituées chez le chien. Quelque temps auparavant Lunon, marchant également dans la voie indiquée par Roasri, avait vanté les effets déprimants et contrastimulants des cyanures dans le *rhumatisme articulaire aigu.* Au début du 19e siècle Ittner avait exprimé l'espoir que l'on eût fait un jour pour l'acide cyanhydrique ce que Störck a fait pour l'aconit, la ciguë, etc., c.-à-d. que l'on eût déterminé d'une façon précise les indications thérapeutiques de CyH dans les divers états morbides. Malgré le zêle de Störck, l'utilité thérapeutique de l'aconit n'est pas encore établie, et l'on pourrait en dire autant pour l'acide cyanhydrique, si l'eau de laurier-cerise (d'amandes-amères) n'avait soutenu d'une manière brillante sa réputation de sédatif respiratoire efficace. Comme antidote du chloroforme (III, p. 583), l'eau de laurier-cerise a, suivant moi, peu de valeur. Comme antiseptiques les cyanures, ces agents antizymotiques tout-puissants, me paraissent beaucoup trop dangereux.

Quant à *l'action de la benzaldéhyde* contenue dans l'eau de laurier-cerise et celle des benzaldéhydes en général, elle n'est qu'imparfaitement connue (Bulow). Elle n'est certainement pas tout à fait inoffensive et n'est pas seulement toxique pour certains champignons (Kitasato et Weyl) et pour les algues (Bokorny). Une partie de la benzaldéhyde se transforme en benzamide dans l'organisme, sans qu'on puisse constater la moindre influence attribuable à cette combinaison (R. Cohn). La benzaldéhyde n'est pas employée en médecine. L'eau de laurier-cerise contient-elle, outre la benzaldéhyde et CyH, de l'alcool benzylique ou d'autres dérivés de la série aromatique contribuant pour une part à produire l'effet thérapeutique propre à ce remède, c'est ce qu'on n'a pas déterminé jusqu'ici avec certitude.

Mode d'administration et dosage. Il ne faut jamais employer l'eau de laurier-cerise sans la diluer. La solution de CyH destinée a être ingérée directement par le malade n'aura jamais une concentration supérieure à 1 : 10000; il est même préférable de se servir d'une solution à 1 : 50000. L'eau de laurier-cerise sera donc diluée

avec 10 à 50 fois son volume d'eau sucrée, de décoction de lichen, de décoction de guimauve, de mucilage de gomme arabique, etc. Notre Pharmacopée indique comme dose maximale 4 gr. par prise, mais en général on ne dépasse pas un gramme; comme dose maximale, elle indique 16 gr. (4 gr. par jour est la dose habituelle. Bien que l'eau d'amandes amères et l'eau de laurier-cerise contiennent la même quantité de CyH, la dose maximale de cette dernière, telle que notre Pharmacopée l'indique, est le double de la dose maximale indiquée par la Pharmacopée allemande pour l'eau d'amandes amères. Le degré de concentration de la solution employée me paraît ici encore de grande importance. Je considère l'administration du produit pur, sous forme de gouttes, telle qu'on le pratique parfois en Allemagne et ailleurs, comme très peu recommandable. Chez nous l'eau de laurier-cerise ne se donne pas de cette manière, et c'est probablement pour cette raison que la dose maximale de notre Pharmacopée est supérieure à celle indiquée par toutes les autres Pharmacopées.

D'autre part l'eau de laurier-cerise et l'eau d'amandes amères contiennent bien de la même quantité de CyH, mais celui-ci ne s'y trouve pas sous la même forme. Il est en effet très probable que ces deux solutions contiennent, à côté de CyH libre, une certaine quantité, faible il est vrai, de phényloxyacétonitrile. Cette dernière substance paraît moins toxique que CyH. C'est ainsi que FALK a constaté que l'acide cyanhydrique produit aux dépens de l'amygdaline sous l'influence de l'enzyme est moins active que CyH pur. Ce phénomène qui s'observe aussi pour d'autres processus de fermentation, ne doit pas être attribué, selon moi, à l'influence inhibitrice de l'enzyme, mais uniquement à la présence d'un produit intermédiaire, tel que le phényloxyacétonitrile. Les nitriles, dont HEYMANS et son élève ont fait une étude approfondie, ne se décomposent, en effet, que fort lentement dans l'organisme. Ici encore la chimie physique devra tâcher de déterminer, pour chaque échantillon d'eau de laurier-cerise et d'eau d'amandes amères, quelle est sa teneur en CyH libre et en benzaldéhyde libre, et combien il renferme de CyH et de benzaldéhyde combinés entre eux sous forme de phényloxyacétonitrile.

On trouve dans notre formulaire la potion bien connue destinée à combattre la toux et composée de 15 gr. d'eau de laurier-cerise et de 350 gr. de décoction de lichen. Une cuillerée de cette potion contient $\pm$ 0,6 mgr. de CyH en solution à 1 : 24000 on l'administre à la dose de 10 cuillerées par jour. Une solution de CyH à $2^0/_0$, telle qu'elle est inscrite dans les Pharmacopées américaine et britannique sous le nom d'acide hydrocyanique dilué, pourra certainement, si elle est convenablement diluée, rendre les

mêmes services que l'eau de laurier-cerise ou l'eau d'amandes amères, mais son introduction dans la thérapeutique me paraît entièrement superflue.

La 2e édition de notre Pharmacopée mentionne encore le ferrocyanure de potassium et le ferrocyanure de zinc; mais tous les composés cyanogénés autres que l'eau de laurier-cerise ont été bannis de notre Pharmacopée actuelle Cette ostracisme est parfaitement justifié. Le cyanure de potassium et le cyanure de sodium ont une action identique à celle de CyH et sont tout aussi toxiques. Mais leur emploi en thérapeutique est beaucoup plus difficile à règler que celui de CyH convenablement dilué et peut donner lieu à une intoxication mortelle. Les substances si intéressantes au point de vue physiologique et toxicologique telles que la *cyanamide*, que l'on peut qualifier de poison de nature spéciale, *l'iodocyanogène* qui dégage si aisément du cyanogène dans l'organisme et à l'action duquel un animal devient insensible lorsqu'on lui fait au préalable une injection d'hyposulfite (Kobert, Morishima), *l'hydrate de chloral cyanogéné*, qui se décompose dans l'organisme en CyH et en chloral (Külz), ne sont susceptibles d'aucune application thérapeutique. Seul *l'oxycyanure de mercure*, déjà mentionné dans l'étude des antiseptiques (I, 308) — car vous n'ignorez pas que le cyanogène est un antiseptique des plus énergique — et pour lequel Lister avait dans le temps une préférence marquée comme agent de pansement, mérite encore d'attirer notre attention. On l'a recommandé surtout en dehors de la syphilis (III, 118), dans la blennorrhée, dans les suppurations et notamment en ophtalmologie (Fromget et Laffan, Colin, Escat) sous forme de solution diluée (1%, 0,2%, 0,6%). Von Jaksch et Chaleux ont observé des cas d'intoxication; l'évolution du cas relaté par von Jaksch fut celle d'une empoisonnement par le sublimé, et le cas de Chaleux, où l'intoxication produite après l'injection intrautérine ou vaginale de 2 litres d'une solution à $^1/_2$‰ se termina par la mort au bout de 6 jours, doit être considéré comme un cas d'empoisonnement mercuriel. Dans le premier cas on s'était servi de $HgCy_2$, corps analogue au sublimé, et de HgCy dans le second.

Je crois devoir signaler un fait relaté récemment par Schmidt, bien qu'il n'ait aucun rapport avec la pharmacothérapie: les fruits frais provenant d'Australie peuvent contenir de l'acide prussique, parce que les arbres fruitiers y sont soumis à l'action de fumées contenant CyH (se développant aux dépens de CyK et de S_2O_3), et peuvent par conséquent être nuisibles et même provoquer des empoisonnements mortels.

Les deux *sédatifs respiratoires* dont il me reste à vous parler appartiennent au nombre de ces médicaments dont maint prati-

cien ne s'est probablement jamais servi dans sa pratique, bien qu'on ait vanté bien haut leurs vertus thérapeutiques.

F. c. β. 4. B. II. Les *Feuilles de Lobélie* (Lobélie enflée, lobéliacée) sont inscrites dans notre pharmacopée. Dans les contrées où cette plante croît, dans l'Amérique du Nord, elles constituent un remède populaire tenu en grande estime. On l'y désigne sous le nom de *Indian tobacco* et de *asthmaweed.* Cette dernière dénomination nous renseigne immédiatement sur les propriétés de cette plante. Les gens du peuple s'en servent depuis des années comme expectorant et comme sédatif. Il fut introduit dans la thérapeutique officinale après que Cutler eut constaté personnellement les bons effets de la lobélie sur un accès d'asthme particulièrement intense dont il était atteint. C'est principalement vers les années 1838—1840 que la lobélie fut en honneur comme sédatif respiratoire. On croirait vraiment avoir affaire à une véritable panacée, lorsqu'on lit ce qu'écrivait à cette époque Délion de Savignac: „L'action de la lobélie ressemble remar„quablement à celle de toute une série de plantes qui n'ont avec „elle aucune parenté. Emétique comme l'ipéca, contrastimulante „comme la digitale et le colchique (vératrine), hypnotique comme „la jusquiame, douée d'une action sur la respiration comme la „stramoine, mydriatique comme la belladone, purgative, diapho„rétique, mydriatique comme le tabac, la lobélie possède la propriété „d'exagérer, à l'instar de la strychnine, l'excitabilité réflexe de la „moelle épinière; en outre, elle excite les fibres musculaires lisses „de la vie organique et favorise la défécation et la diurèse." Mais cette recommandation si élogieuse, pas plus que l'effort de pharmacologues, tels que Dreser, Ort, Blietner, n'a réussi à introduire ce médicament dans la pratique courante.

L'alcaloïde de la lobélie enflée, la lobéline $C_{18}H_{23}NO_2$, qui d'après les recherches de Plugge serait identique à l'isotomine (Isotoma longiflora, lobéliacée), de l'archipel des Indes Orientales, ne ressemble *en aucun point*, comme le montre sa constitution chimique, à la *spartéine ou à la nicotine.* La dénomination de *tabac indien* ainsi que la propriété de cette alcaloïde de ne pas cristalliser, ont contribué à répandre cette opinion fausse; depuis qu'on connaît les combinaisons qu'il forme avec les acides et les sels métalliques, combinaisons qui se présentent sous forme de beaux cristaux, cette opinion a été définitivement abandonnée. L'action physiologique de la lobéline a surtout été étudiée par Ott, Dreser et Bliedtner. Je laisse complètement de côté les modifications de l'excitabilité réflexe, l'action sur les terminaisons des fibres motrices (phénomènes analogues à ceux que produit le curare), les altérations des terminaisons du vague dans le myocarde (action analogue à celle de la nicotine). Ces phénomènes n'ont une importance

qu'au point de vue des recherches pharmacologiques et ne s'observent que chez la grenouille. L'homme a succombé bien longtemps avant que ces phénomènes aient en le temps de se manifester, parce qu'aucune partie de l'organisme n'est plus sensible à l'action de la lobéline que le centre respiratoire. *La lobéline détermine la mort par paralysie de la respiration.* Mais l'excitation marquée du centre respiratoire, qui précède la paralysie, dure bien plus longtemps que pour CyH et semble a priori pouvoir être un peu mieux utilisée que l'excitation provoquée par CyH. Cette excitation se caractérise par une accélération de la respiration, une énergie plus grande de la ventilation et des mouvements respiratoires. En même temps l'excitation du vague cesse de se produire sur les muscles bronchiques, de sorte que la contraction spasmodique des bronches, qui rétrécit leur lumière, n'entre pas en ligne de compte. Outre le centre respiratoire, c'est naturellement le centre du vomissement qui présente une sensibilité spéciale pour la lobéline. Il ne faudrait pourtant pas en conclure que l'action émétique de la lobélie est exclusivement d'origine centrale. La lobélie et la lobéline sont en effet des *irritants locaux.* Lorsqu'on manipule ou que l'on réduit en poudre les sels de lobéline, cette action irritante s'exerce d'une façon intense sur la muqueuse du nez et des voies aériennes. L'action émétique énergique de la lobélie, que Wood estime pouvoir rendre des services comme expectorant, dépend en grande partie d'une action locale; celle-ci permet également d'expliquer l'action *sialagogue* et peut provoquer une défécation abondante, voire même la diarrhée. La céphalalgie, les vertiges, la sensation de faiblesse, le tremblement qui peuvent s'observer après l'administration de doses faibles, et avant tout les effets toxiques qui se produisent chez l'homme, ainsi que l'action narcotique constatée chez la grenouille, justifient la place donnée à la lobélie parmi les narcotiques, place en faveur de laquelle plaide aussi l'affinité de la lobélie pour la moelle allongée. Le tableau de l'intoxication par la lobélie, désignée par Cantani sous le nom de „coffinisme" parce qu'un grand nombre des malades traités par le charlatan Coffin en furent atteints, est caractérisée par des vomissements, de la diarrhée, une sensation de brûlure au niveau du pharynx et de l'estomac, de la dépression du système nerveux, du collapsus, du coma, des tremblements, et parfois des convulsions. La mort se produit par asphyxie, par paralysie du centre respiratoire; le coeur est moins influencé que la pression sanguine, qui s'élève par suite d'une action angiotonique périphérique rappelant celle que produit la nicotine (Ott), mais qui s'abaisse à l'approche de la mort.

Le traitement de l'empoisonnement par la lobélie et la lobéline

consistera en lavages de l'estomac et du canal intestinal, ainsi que et dans l'emploi de remèdes analeptiques (irritants cutanés, ammoniaque, boissons alcooliques); il rappelle le traitement de l'intoxication par l'hellébore vert (WOOD).

Emploi thérapeutique. La lobélie a été vantée par le peuple et par les médecins comme antiasthmatique, et préconisée dans la bronchite et dans le spasme des petits muscles bronchiques (WOOD), principalement dans l'asthme des enfants (MONCORVO, SILVA NUÑES). En Amérique on l'emploie comme antidiabétique, comme antispasmodique (BUTTLER), et dans le traitement du tétanos utérin on lui a donné une place à côté du chloroforme (MILNE). Son action énergique sur le centre respiratoire rend son emploi peu recommandable dans les états morbides signalés en dernier lieu. REICHARD considère la lobélie comme astringent et hémostatique de grande valeur. De ses publications il ne ressort pas clairement s'il emploie le remède en application externe ou bien s'il l'administre à l'intérieur, de manière à obtenir par la voie résorptive l'astriction et l'hémostase. A vrai dire, pour remplir pareille indication, la lobélie enflée ne me paraît pas davantage indiquée. Je pourrais en dire autant de la lobélie syphilitique, à laquelle BARTRAM et KALM en 1751 donnèrent une notoriété universelle, en la présentant comme constituant la base du traitement indien des maladies vénériennes. Aujourd'hui elle n'a plus qu'un intérêt historique.

Mode d'administration et dosage. Les Pharmacopées anglaise et américaine mentionnent toute une série de préparations de lobélie: les feuilles de lobélie, le vinaigre, l'extrait éthéré, l'huile, le sirop, la teinture de lobélie. En Europe on se sert presque exclusivement de la teinture, une teinture alcoolique 1 : 100 (Pharmac. néerlandaise) qui, à l'état de dilution convenable, s'administre à la dose de 800 mgr. — 1 gr. par prise et de 3—4 gr. par jour (les doses maximales indiquées par notre Pharmacopée sont de 3 et de 10 gr.). Sont-ce là les doses qu'il convient de prescrire? MONCORVO et SILVA NUÑES prétendent que pour obtenir un effet favorable, il faut donner des doses beaucoup plus élevées (6 à 15 gr. par jour) et que ces doses peuvent même être prescrites chez l'enfant. L'incertitude qui règne dans le dosage ainsi que les nombreux cas d'intoxication observés expliquent suffisamment pourquoi la lobélie et si peu employée en Europe. Je pourrais même ajouter que dans ces dernières années la lobélie est presque tombée dans l'oubli, de même que le dernier sédatif respiratoire qu'il nous reste à étudier, la quebracho.

F. c. δ. B. III. ECORCE DE QUEBRACHO. Plusieurs variétés de quebracho croissent dans la République Argentine. Depuis long-

temps l'écorce et le bois du quebracho blanc (Aspidosperma quebr.), une apocinée, sont tenus en estime par les indigènes et ont la réputation de guérir la fièvre, l'asthme, etc. En 1878 PÉRON fixa l'attention du monde médical sur les propriétés thérapeutiques du quebracho, qui jusqu'à ce moment avaient été peu étudiées. En 1879 PENZOLDT entreprit la même tâche, non plus dans une revue Argentine peu connue, mais dans une revue allemande fort répandue. Il publia son travail à la suite d'une série de recherches qu'il avait instituées. Presque au même moment on se mit à étudier l'écorce de quebracho au point de vue chimique et, de même que pour l'écorce de quinquina, on trouva non pas un, mais une demi-douzaine d'alcaloïdes : *l'aspidospermine* $C_{22}H_{30}N_2O$, *l'aspidospermatine* $C_{22}H_{28}N_2O_2$, *l'aspidosamine* $C_{22}H_{28}N_2O_2$, *l'hypoquébrachine* $C_{21}H_{26}N_2O_2$ et la *québrachine* $C_{21}H_{26}N_2O_2$, enfin la *québrachamine*, dont la composition n'est pas encore connue. Outre ces alcaloïdes, on trouve encore d'autres substances dans l'écorce et dans le bois de quebracho, entre autres le *québrachol*, substance grasse ayant pour formule $C_{20}H_{23}(OH)$, que l'on rencontre également dans l'écorce de quinquina et qui appartient au groupe de la cholestéarine. L'isolement de ces diverses substances fut rapidement suivi de recherches sur leur action physiologique, principalement sur celle des alcaloïdes, tandis que les recherches relatives à l'action physiologique du simple lui-même furent négligées. Quoi qu'il en soit, un fait est bien établi, c'est que ni le simple, ni les alcaloïdes n'appartiennent au groupe des agents à action locale irritante, comme c'est le cas pour la lobélie.

En ce qui concerne les alcaloïdes, c'est la *québrachine*, d'après les recherches de HARNACK et HOFFMANN, dont l'action est de loin la plus active Tous les auteurs sont d'accord sur ce point avec eux, à l'exception de ELOY et HUCHARD, pour qui l'action toxique la plus énergique serait dévolue au résidu que l'on obtient après avoir extrait du simple tous les alcaloïdes. L'action de la québrachine chez les mammifères semble consister en une paralysie de la respiration, précédée d'un stade de courte durée pendant lequel on observe des convulsions et une excitabilité exagérée. L'action sur le coeur paraît peu importante, tout au moins chez les mammifères; le coeur fonctionne encore quand les muscles sont paralysés D'après les recherches de GUTTMANN et PENZOLDT chez les mammifères, de MEYER chez le pigeon, l'aspidospermine produirait les mêmes phénomènes d'excitation suivis de paralysie de la respiration. Comparée à la lobéline, son action est moins énergique, de même que ses effets émétiques. *L'aspidospermine* a une action plus faible que *l'aspidosamine* et *l'aspidospermatine;* quant à l'hypoquébrachine et la québrachamine, leur action est encore beaucoup moins énergique. La solubilité et l'aptitude à la cristallisation

rendent suffisamment compte de ces différences. Mais je ne veux pas plus longtemps fatiguer votre attention en vous parlant de ces substances, par la raison qu'à mon avis le quebracho lui-même mérite à peine de retenir encore l'attention du thérapeute et que l'emploi thérapeutique des alcaloïdes isolés de l'écorce est d'une extrême rareté.

Emploi thérapeutique. SIMON Y NIETO proclame le quebracho *la digitale de la respiration.* La comparaison peut avoir été inspirée par une excellente intention, mais elle est de tout point boîteuse, à moins qu'on n'entende simplement par là que le second de ces remèdes est destiné à améliorer l'action cardiaque et le premier à améliorer la fonction respiratoire. La fait signalé par CANTANI (qui toutefois me paraît accorder trop d'importance aux expériences instituées sur la grenouille), que le quebracho jouirait de propriétés cardiotoniques, ne rend par la comparaison plus juste. En effet, la dyspnée cardiaque n'appartient en aucune façon aux indications que le quebracho est appelé à remplir. Ce n'est pas dans la dyspnée cardiaque, mais tout au contraire dans toutes les autres variétés de dyspnée dites fonctionnelle que l'on recommande l'emploi de ce remède. D'ailleurs à mon avis cette recommandation n'est pas justifiée. Depuis quelques années je n'administre plus à mes malades les remèdes nouveaux aussitôt qu'on les préconise. Mais il fut un temps où je considérais comme un devoir de mettre à l'épreuve sans parti pris les médicaments nouveaux dont on vantait les mérites. C'est ainsi qu'il s'est fait que j'ai soumis le quebracho à l'expérimentation clinique, conscient du danger auquel expose l'essai d'un nouveau remède et des difficultés que l'on éprouve à tirer des conclusions de ces essais thérapeutiques. Le quebracho ne me parut ni dangereux, ni actif. Le résultat obtenu fut si insignifiant que l'opinion de MARAGLIANO, suivant laquelle le quebracho n'a nullement la grande valeur qu'on lui attribue, me parut encore trop peu sévère. Peut-être ne me suis-je pas servi du véritable quebracho, ou bien ne l'ai-je pas prescrit d'une façon convenable. Je le concède volontiers. Quoiqu'il en soit, je n'éprouve nulle envie pour suivre l'exemple des indigènes de la *République Argentine* et administrer le quebracho comme antipyrétique, bien que ELOY et HUCHARD l'aient également préconisé dans ce but, ou bien pour prescrire cette drogue contre la *maladie de Basedow* (JAKUBOWITCH); même pour combattre la dyspnée, je ne vois aucun motif pour délaisser les remèdes éprouvés dont nous disposons, et de leur substituer le quebracho après ses mésaventures sur le terrain de l'expérimentation clinique.

Modes d'administration et dosage. Le mode d'administration auquel je donnerais le préférence, si je voulais prescrire le quebracho,

serait l'extrait fluide ou la teinture (1 : 5). L'extrait fluide se donne à la dose de 1—4 gr. répétée un certain nombre de fois par jour, la teinture à la dose de 2—4 gr. dans un mucilage ou une décoction émolliente. On ne perdra pas de vue que le quebracho produit facilement des nausées, de même que la québrachine et l'aspidospermine, avec lesquelles les plus chauds partisans du quebracho ont à peine fait quelques rares essais.

Le quebracho clôt la liste des sédatifs respiratoires et avec l'étude de ceux-ci notre programme est épuisé. Je n'ai pas eu l'intention de passer en revue et d'étudier d'une manière approfondie tous les agents chimiques dont on s'est servi et dont on se sert encore en thérapeutique, pas plus que je n'ai songé à vous mettre entre les mains un dictionnaire raisonné de la pharmacothérapie. Je me suis simplement proposé pour but de vous faire connaître les médicaments de notre Pharmacopée en les étudiant autant que possible *à la place* qui leur revient dans le système pharmacothérapeutique. En outre, je vous ai signalé quelques remèdes étrangers et autant que possible les substances nouvelles introduites dans la thérapeutique. De cette manière nous avons passé en revue de nombreux agents chimiques dont le praticien peut tirer parti. En terminant ces conférences, je ne puis que renouveler, en y insistant plus que jamais, le conseil classique que je donne chaque année à mes élèves: *paucos habere amicos.* Ce conseil s'applique à la vie et aussi à la pharmacothérapie. Ayez peu d'amis, mais de bons amis. Peu d'amis, mais des amis sur qui vous puissiez compter, que vous aurez appris à connaître dans les bons comme dans les mauvais jours; peu d'amis, mais de vrais amis, qui n'ont pour vous aucun secret, dont tous les faits et gestes vous soient connus. Vous aurez vous-mêmes à choisir vos amis dans la vie, et mes efforts ont eu pour but de vous guider dans le choix des agents chimiques, auxquels vous accorderez votre confiance dans la lutte que vous entreprendrez contre la maladie et la mort. Votre confiance! *Η δὲ κρῖσις χαλεπή*, judicium difficile! C'est surtout lorsqu'on considère les résultats thérapeutiques obtenus au lit du malade, où si fréquemment le désir d'intervenir l'emporte sur le devoir de s'abstenir, et la difficulté à démêler les divers facteurs qui conduisent au résultat final, que l'on est forcé d'avouer que la science de la médecine envisagée sous son jour le plus favorable n'est qu'une science en formation.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE DES CHAPITRES SUIVANTS: HÉMATOKINÉTIQUES, ALTÉRANTS, ADÉNIQUES, ANTIPYRÉTIQUES ET NÉVROTIQUES

A

Acétanilide. Antifébrine

Bardet; *voy Antithermiques analgétiques en général.*

Bonnet: Note sur l'acétanilide. C. R. Soc. de biologie 1887, p. 457.

Cahnu. Hepp: Das Antifebrin, ein neues Fiebermittel, Centr. bl. f. klin. Med. 1886, n⁰. 53.

Dittrich: Ueber methaemoglobinbildende Gifte, Arch. f. exp. Path. 1891, 29, p. 353.

Eisenhart: Das Acetanilid als Antithermicum, Münch. med. Woch. 1887, n⁰. 24.

Falk: Ueb. Nebenwirk. u. Intoxic. bei der Anwend, neuerer Arzneimittel, Ther. Monatsh. 1890, p. 257.

Faust: Ueber Antifebrin, D. med. Woch. 1887, n⁰. 16.

Fischer: Antifebrin gegen lancinirende Schmerzen. Müch. med. Woch. 1887, n⁰. 23.

Frothingham: The antibacteriological act. of acetanilid, Amer. journ. of med sciences Aug. 1895; Husemann's Jahresb. üb. 1893, p. 367.

Grandclément: Gazette hebdomad. 1889, n⁰. 23.

Harnsberger: L'acétanilide contre la fausse couche immin. etc. Nouv. rem. 1899. p. 143, 187.

Hénocque: Wirkung des Acetanilids auf das Blut, Jhrb. f. Thierchemie, 1887, p. 59.

Herczel: Ueb. die Wirk, des Anilins, Acetanilins und Kampher-Anilins, Wien. med. Woch. 1887, n⁰. 31—33.

Hilbert: Hochgradige Amblyopie nach Gebr. v. Acetanilid, Hussmann's Jahresber. üb, 1895. p. 367.

Hirsch: Ueb. die schmerzstillende Wirk. d. Antifebrins u. Antipyrins, Theraq. Monatsh. 1888, p. 453.

Jaffé u. Hilbert: Ueb. Acetanilid und Acettoluid und ihr Verhalten im thier. Org., Zeitschr. f. physiol. Ch. **12** p. 295.

Kronecker: Einige Beobacbt. üb. Nebenwirk. des Antifebrins, Ther. Mon. 1898, p. 426.

Kronfeld: Ueb Antifebrin-Vergift. Wien. med. Woch. 1892, n⁰. 38.

Kumagawa, *voy. Antithermiques analgétiques en général.*

Lépine: Sur l'act. phys. et thérap. de l'acétanilide, Revue de Médecine, 1887, p. 307, 520; Ueb. die durch Acetanilid und Dioxynaphtalin hervorgebrachte Blutveränd., Jhrb. f. Thierchemie 1887, p. 59.

Lewin: Die Nebenwirk d. Arzniemittel ad vocem: Antifebrin.

Löwenthal: Zur Wirkung des Antifebrins, Ther. Mon. 1889, p. 428.

Mörner (K. J. H.): Stoffwechsel-produkte des Acetanilids im menschl. Körper, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **13** p. 12.

Newton: A case of poison from the external use of acetanilide, Husemann's Jhresberich. 1896, p. 337.

Rovighi, *voy. Antithermiques analgétiques en général.*

Salm: Ueb, Antifebrin als Antiepilepticum, Ther. Mon. 1887, p. 275.

Schmitt, *voy. Antithermiques analgétiques en général.*

Seifert: Ueb. Antifebrin als Nervinum, Wien. med. Woch. 1187, n⁰. 35.

Snyers (P.): De l'act. antipyrét. et antirhumatismale de l'antifébrine, Ann. de la Soc médico-chir. de Liège 1886.

Stockmann, *Voy. Antithermiques analgétiques en général.*

Vaczy (L.): Die gleichzeit. Anwend. v. Antifebr. u. Chinin bei langdauernden hartnäckig fieberhaften Krankh., Ther. Monatsh. 1887, p. 237.
Weill: Contrib. à l'étude physiol. et thér. de l'acétanilide, Paris 1887.
Wendriner: Ueb. die Zersetz d. neuen Febermittels: Antifebrin im Körper, Allg. med. Centr. 1887, n⁰. 1.
Acétate de potasse voy. Acétates.
Acétate éthylique voy. éther acétique.
Acétate thallique voyez sels de thallium.
Combemale: L'acétate de thallium contre les sueurs nocturnes des phtisiques, Nouv. remèd. 1898, p. 178.
Curci (A.): Ricerche sperimentali sull azione biologica del tallio, 1895. Voy. Oussi U, Mosse, Rev. des trav. 1896, p, 12 in Archiv ital, de biologie.
Luca: Beiträge zur Wirk. d. Thalliums, Diss. Dorpat 1891.
Acétates voy. aussi sels de lithium.
Limbeck: (v.): Zur Lehre v. d. Wirkung der Salze, Archiv. f. exp. Path. **25**, p. 69,
Wallace and Cushny: On intestinal absorption and the saline carthartics, Americ. journ, of Physiol. 1898, p. 411.
Acétone-chloroforme, voy. anésone.
Acide acétylsalicylique. Aspirine.
Dreser: Pharmakologisches üb. Aspirin, Pfl. Archiv. 76, p. 306.
Friedeberg: Centr. f. inn. Med. 1900, 14 April.
Lehman (O.): Therap. d. Gegenwart, 1900, April.
Singer: Ueb. Aspirin, Pflüg. Archiv. 84, p. 527; Ueb. d. Einfluss des Aspirins auf die Darmfaülniss, Zeitsch. f. kl. Med. **44**, p. 168.
Wohlgemuth (J.): Ueber Aspirin, Ther. Monatsch. 1899, p. 276.
Acide arsenieux, Arsenic.
Araki (T.): Beiträge z. Kenntniss d. Einwirkung von Phosphor und arseniger Säure auf den thierischen Organismus, Ztschr. f. phys. Chemie **17**, p. 311.
Bailey: On the distribution of arsenic in the bodies of animals poisoned with this substance, Med. News 1893, 19 Aug.; Centr. f. med. Wiss. 1894, p. 368.
Baldl: Action de l'arsenic sur le diabète expérimental par l'ablation du pancréas chez le chien, Rev. intern. de bibliogr. médic. 1893, p. 382.
Biernacki (K.): Ueb. die Eigenschaft etc., Pflüger's Archiv **49**, p. 112.
Rimmerman (E. H.): Chronische arsenikvergiftiging en diabetes mellitus, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1879, p. 257.
Biaz (und Schulz): Theorie der Arsenwirkungen. Arch. f. exp. Path. 10, p. 345; Die Oxydation der arsenigen Säure durch Organsäfte, id. id. **36**, p. 275; Die Reduction der arsen-Säure durch Organsäfte, id. **38**. p. 259; voy. aussi Jahresb. f. Thierchemie 1882 p. 114; und Laar, voy Laar.
Boehm und Unterberger: Beitr. z. Kenntniss d. physiol. Wirk. d. arsenigen Säure, Arch. f. exp. Path. **2**, p. 89.
Bolz: Heilung eines Falles v. Rundzellen-Sarkom des weichen Gaumens unter Arsenbehandlung. Ther. Monatsch. 1896, p. 400.
Brouardel et Pouchet: Sur quelques symptômes etc., Bull. de l'Acad, de médecine, 1889, n⁰. 26; Jahrb. f. Thierchemie 1890, p. 64; Bull. de l'Acad, de médecine, 1889 n⁰. 20. Empoisonnement par l'arsenic et présence de ce poison dans le lait, Jahrb. f. Thierchemie 1885, p. 171.
Brunton (T. L.): Arsenic in albuminuria, The Practitioner, 1877 Juni.
Caiger (H.): A bullous eruption, following the administration of arsenic, British med. Journ. 1896, I, p. 967.
Carrier: Pigmentation of the whole surface of the body, Centrbl. f. d. med. W. 1894, p. 672.
Cate (ten) Reedemaker: Antifebrile therapie bij tuberculose, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1896, I, p. S.
Chapuis: Einfluss der Fette auf die Absorption des Arseniks, Jahrb. f. Thierchemie 1880, p. 106.
Chittendsn: Some experimente on the influence of arsenic and antimony on glycogenic function etc. Stud. Sheffield Laborat, III, p. 100.
Coolen (F.): Etude de l'action des médicaments réputés antidiabétiques. Archives de pharmacodynamie, **2** p. 269.
Cunze: Zeitschrift f. ration. Medizin 1866.
Demuth: Arsen bei Lungentuberculose, Ctb. f. med. Wiss. 1884, p. 422.
Devergie: Sur l'emploi des préparations arsenicales dans la pratique médicale, Bull. gén. de thérap. 1870, p. 463.

Dogiel: Beiträge zur Lehre v. d. Arsenikwirkungen auf den thier. Organism., Pflüger's Archiv **24**. p. 328; Bemerkungen u. s. w. Jahresb. f. Thch. 1882, p. 114.
Epstein: Zwei Fälle von Arsenik-Zoster, Münch. med. Woch. 1891, n⁰. 18.
Fokker (A. P.): Over den invloed van arsenicum op de stofwisseling. Ned. Tijdsch. v. Geneesk. 1872, I. p. 1,
Forster: Berl. klin. Woch. 1892. n⁰. 11.
Fowler (Th.): Medical Reports on the Effects of Arsenic in the cure of agues, remittent fevers, and periodic head-ache, London 1786.
Gaethgens (und Kossel): Wirk. d. Arsens auf dem Eiweiss-Umsatz, Centralb. f. med. Wiss. 1875, n⁰. 32; Ueb. die Steigerung des Stickstoffkreislaufs id. 1876, p. 833.
Gaffky: Ein fall v. chron. Arsenikvergift., Huseman's Jahresbericht 1895, p. 341.
Gaucher et Barbe: Ther. Monatsh. 1895, p. 444.
Geber, voy. Roscoe-Schorlemmer, Ausführl. Lehrb. d. Chemie I, p. 581.
Gies: Experimentelle Unters. üb. d. Einfluss des Arsens auf den Organismus, Arch. f. exp. Path. **8**. p. 175.
Gosio: Ueb. die Verflüchtigung des Arseniks bewirkt durch einige Schimmelpilze, Jahresb. f. Thierchemie 1893. p. 635.
Gowers: A postgraduate lecture: mistaken diagnosis, Lancet 1894, 7 July.
Gram: Arsen-Untersuchungen im Lab. d. Gesundheitslehre in Kopenhagen, Kjöbenhavenske Selskabs Förhandl. 1890—1891.
Guareschi: Vertheilung des Arsens im Organismus, Jahrb. f. Thierchemie 1883, p. 94.
Harles (C. F.): De arsenici usa in medicina, Norimbergae, 1811.
Herxheimer: Arsenic en injections intraveineuses dans le traitement du psoriasis. Nouv. remed. 1898, p. 22; Berl. kl. W. 1897, n⁰. 37.
Heuss: Zwei Fälle v. Keratosis und Melanosis nacht innerlichem Arsengebrauch, Corresp. Bl. f. Schweizer Aerzte, 1394, n⁰. 10.
Hills (Will B.): Chronische Arsenikvergiftung Jhrb. f. Thierchemie, 1894, p. 696.
Hochholt: Ueb. die Behandl. des Fiebers bei Lungentuberkulose, Ther. Monatsh. 1893, p. 613.
Husemann: Erwiesenes und Hypothetisches vom Arsen, D. med. Woch. 1892, n⁰. 48 en 50.
Johnson and Chittenden: Ueb. die Verth. des Arsens im menschl. Körper, Jhrb. f. Thierchemie 1880, p. 152.
Kernig: Ueb. subcut. Inject. d. liq. arsen. Fowleri, Zeitsch. f. klin Medizin **28**, p. 270.
Knapp: Neue Beobachtungen über die Arsenikesser im Steiermark, Jahrb. f. Thierchemie 1885, p. 202.
Kopp: Silleman's Journal 1860, compar. Saltet p. 13.
Kossa (J.): Giftspuren im Harn, Jahresb. f Thierchemie 1894, 279.
Kossel: Zur Kenntniss d. Arsenwirkungen, Arch. f. exp. Path. **5**, p. 128.
Laar (und Binz): Die Oxydation d. arseniger Säure im Organismus. Arch. f. exp. Path. **41**, p. 179.
Laboulbene, voy Dujardin-Beaumetz, Dict de thérapeutique 1890, I. p. 333.
Lancereaux: La paralysie arsenicale, Policlinico, Suppl. III, p. 419; Dangers de la médication par l'arsenic, Bull. de l'ac. de Méd. 1896, p. 241.
Lassar: Ueber die Therapie der Hautkrebse, Berl. kl. Woch. 1893, n⁰. 51.
Lehmann (W. L.): Het arsenigzuur als geneesmiddel bij diabetes mellitus, Dissertatie 1873, Utrecht.
Lesseer (A.): Exp. Unters. üb. den Einfluss einiger Arsenverbindungen auf den thierischen Organismus, Virchow's Archiv **74**.
Leube (W.): Zur Pathol. u. Therapie d. Diabetes, D. Arch. f. kl. Medic. **5**, p. 372.
Lewin (G.): Arsen bei Lungentuberculose, Berl. kl. Woch, 1884, p. 268.
Lolliot: Etude physiologique sur l'arsenic, 1868.
Löwi: Zur quantit. Wirk. d. Blausäure, Arsens, u. s. w. Archiv. f. exp. Pathol. **38**, p. 127.
Ludwig (E.): Ueb. die Vertheilung des Arsens im thierischen Organismus, nach Einverleibung v. arseniger Säure, Jahresb. f. Thierchemie 1879, p. 85.
Lugaro: Sur l'altération des éléments nerveux dans les empoisonnements par l'arsenic, Arch. ital. de biologie Rev. d. trav. U. Mosso, 1897, p. 13.
Marik: Archives genérales de médecine 1892, Janv.; Wiener kl. Wochensch. 1891, n⁰. 31—40.

Meyer (H.): Studien üb. die Alkalescenz des Blutes, Archiv f. exp. Pathologie 17, p. 304.
Müller (Hugo): Ueber Arsenmelanose, Archiv f. Dermatol, u. Syphilis 1893.
Murray (W.): Arsenic in Chorea, diabetes, asthma, The Lancet 1893, Febr. p. 406.
Murrell (W.): Preliminary report on the presence of arsenic in cigarettes, British Med. Journal 1896, 11 Juli.
Ortis: Sur la distribution de l'arsenic dans l'organisme, Nouv. remèdes 1897, p. 536.
Paldrock. *Voy. Angioplégiques en général.*
Paschkis und Obermaier: Ueb. die Resorption des metallischen Arsens, Wiener Jhrb., 1888, p. 117.
Pistorius: Beiträge z. Pathol. d. acuter Arsenikvergiftung, Archiv, f. exp. Pathol. **16**, p. 188.
Popow: Subcutane Injection v. Liquor Fowleri, Schmidt's Jahrb. 1892, n⁰. 12, p. 228. Berl. kl. Woch. 1894, p. 29.
Putnam (James J.): Boston med. and surgical Journal, 1889 Marz.
Quinquaud: Wirkung der fettbildenden Agentien auf den künstlichen und spontanen Diabetes, Jahrb. f. Thierchemie, 1882, p. 186.
Renault: Injections rectales d'arsenic, Nouv. remèdes 1898, p. 173.
Ricci: Sur l'élimination de l'arsenic et du mercure par les oeufs, Archiv. ital. de biologie, Revue des trav. 1897 par U. Mosso, 1897, p. 13.
Riva: Recerche sperimentali sul valore fisiologico e terapeutico delle inezioni endovenose di arseniato di soda, Policlinico Supp. 1895, p. 878.
Saalfeld: Subcutane Injektien v. Liquor Fowleri, Ther. Monatsh. 1893, p. 535.
Saikowski: Die Arsenwirkung auf den Organismus, Ctb. f. med. Wiss. 1865 n⁰ 23 et n⁰. 49. Virchows's Archiv **34**, p. 73.
Saltet (R. H.): Bijdrage tot de kennis van de werking van het arsenigzuur op den gezonden mensch. Diss. Amsterdam, 1879.
Schallgruber: Med. Jahrbücher d. Osterreich. Staates, Graz. 1822.
Schäfer und Boehm: Ueb. den Einfluss des Arsens auf die Wirksamkeit ungeformter Fermente, Jahresb. f. Thierchemie 1872, p. 363.
Schmidt und Sturzwage: Moleschott's Untersuchungen VI, 1859.
Schultzen: Ueber einen eigenthümlichen Fall, v. Chorea minor und Herpes arsenicalis mit Betheiligung des Kehlkopfes, Centrb. f. med. W. 1897, p. 549.
Schulz (H.): Vierte Abhandl. z. Theorie d. Arsenwirkungen, Archiv. f. exp. Path. **15**, p. 323.
Schütz: Acide arsénieux en solution très diluée. Nouv. remèdes 1897, p. 125.
Scolosuboff: Sur la localisation de l'arsenic dans les tissus à la suite de l'usage des arsénicaux, Jahresb. f. Thierchemie 1875, p. 315.
Selmi: Die Toleranz des Hausthiere für Arsen und deren Vertheilung im Organismus, Jahrb. f. Thierchemie 1883, p. 95.
Severi: Ricerche sperimentali sulla sorten ultima dell' acide arsenicoso nell' organismo animale, Schmidt's Jahrb. 1894 n⁰. 6, p. 236; Jhrb. f. Thierch. 1893, p. 104.
Sklarek (W.): Beiträge z. physiol. Wirk. d. arsenigen Säure, Archiv f. Anat. und Physiologie 1866, p. 481.
Spitzer: Weitere Beobachtungen über die oxydative Leistungen thier. Gewebe I. Ueber die Oxyd. d. arsenigen Säure, Pflüger's Archiv 71, p. 596.
Stockmann aand Greig: The action of arsenic on the bone marrow and blood, Journ. of Physiol. 1898, p. 376.
Stokvis (B. J.): Chronische arsenikintoxicatie, Werken v. het genootschap ter bev. van Natuur-, Genees- en Heelk. te Amsterdam, VIe Serie. Deel I, p. 394.
Stucky: The gold combinations of alteratives, New-York Med. J. 1895, Centrbl. f. inn. Med. 1896, p. 1092.
Thiersch: Ein von Lähmung d. Extremität. nach acuter Arsenikvergiftung, Wiener med. Flätter 1896. p. 181; Husemann's Jhrb. üb. 1886, p. 320.
Tschudi (von): Ueber die Giftesser, Wiener mediz Wochenschrift 1851, p. 454. id. 1853, p. 8.
Ullmann: Beiträge zu den Hautveränderungen nach Arsenikgebrauch (Keratosis), Ther. Monatsh. 1898, p. 219.
Vinay: Quelques considérations sur l'administration de l'arsenic, Lyon médical 1896; Huseman's Jahresb. üb. 1896, p. 319.
Virchow (R.): Cholera-ähnlicher Befund bei Arsenikvergiftung, Virchow's Archiv, 47, p. 524.
Vitali: Umwandl. d. arsenigen Säure im Organismus. Jahresb. f. Thierchemie 1893 p. 74; Beitr. z. Stud. d. Umwandl. d. arsenig-säure Anhydrids, id. 1896, p. 83.

Vogel: Ist die unversehrte Haut durchgangig für Arsenik? Archives de pharmacodynamie **5**, p. 217.
Vrijens (A. W.): Onderzoekingen over intraveneuse arsenikintoxicatie, Diss. Amst. 1817.
Warfwinge: Traitement de l'anémie pernicieuse. Nouv. remèd. 1894, p. 188.
Weiske (H.): Versuche üb. d. Einfluss v. Arsenbeigabe auf die Ausnutzung des Futters. Jhrb. f. Thierchemie 1875 p. 222.
Wolkow: Ueb. d. Verhalten d. degenerativen u. progressiven Vorgänge in der Leber bei Arsenikvergiftung, Virchow's Archiv **127**, p. 477.
Wood (H. C.): Therapeutics, its principles and practice, 1891, p. 523.
Wyss (v.): Ueber eine Massenvergiftung durch Arsenik, D. med. Wochenschrift 1893, n⁰. **43**.
Zaaijer (T,): De toestand der lijken na arsenicum-vergiftiging. Verh. d, Kon. Akad. v: Wetenschappen, 1885.
Ziegler u. Obolonsky: Exp. Unt. üb. die Wirk. d. Arsens und d, Phosph, auf die Leber und die Nieren, Beitr. z, path, Anat. u. Physiol **2**, p, 293.
Ziemmsen (H. v.): Zur Methode d. subcutanen Anwend. des Arsens, Deutsches Archiv f klin. Med. **56**, p. 122:

Acide benzoïque, voy. Benzoate de soude,

Acide camphorique.

Bohland (R.): D. Archiv f. klin. Mediz. **47**, 1891.
Combemale: Traitement des sueurs profuses par l'acide camphorique et le tellurate de soude, Nouv. rem. 1891, p. 101.
Dreesman: Beitr. z. anhydrotischen Wirk. d. Camphersäure, Diss. Bonn 1890.
Fürbringer: Ueb. Camphersaüre, Berl. kl. Woch. 1888, p, 571.
Haae (H. A.): Sur l'action thérap. de quelques nouv. remèd., Nouv. remèdes 1892, p. 480.
Herrgott: Le camphre, comme médicament antigalactagogue, Nouv. remèdes 1897, p. 406.
Leu: Camphersaüre gegen die Nachtschweisse. d. Phthisiker. Charité Annal. 1889, p. 345.
Reichert (M): Ueber die lokale Anwend. d. Camphersaüre, Deutsche med. Woch. 1888, n⁰. 36, 37.
Stockman: The use of camphoric acid in excessive sweating, Edinb. med. Journ. J897, p. 45.
Wood (J.): Camphoric acid. Med. News 1892, p. 293.

Acide dithiosalicylique.

Liebreich (O.): Dithiosal. natric., Ther. Monatsch. 1889, p. 326.
May u. Voit: Na-Dithiosalic. als Antirheum. D. Arch. f. kl. Med. **49**, p. 56.

Acide hydrocyanique voy. Eau de laurier-cërise.

Acide iodhydrique.

Blair Stewart: Contrib. à l'action thérap. du sirop iodhydrique, Nouv. remèd. 1893, p. 523.
Buchanan: Essay on a new method of treatment for diseased joints, London, 1828.
Gardner: Essay on the effects of iodine on the human constitution, London 1824; voy. aussi Dujardin—Beaumetz. Dict. de thérap III, p. 167, 1897.

Acide iodique. Iodates.

Binz (C.) uud Möller): Ueber Iodoform und über Iodsaüre, Arch. f. exp. Path. **8**, p. 309; Die Iodsäure als Antipyreticum, ibid. **13**, p. 125.
Kohler (H.): Ueb. die Wirk. d. iodsäuren und iodigsäuren Alkalisalze, Deutsche Zeischr. f. prakt. Med. 1878, p. 349.
Roussin: Note sur l'iodate de chaux, Paris 1855.
Ruhemann: Ueb die therap. Verwerthbarkeit der Iodsäuren und des iodsäuren Natrons. Ther. Monatsch. 1904, p. 117; Ueb. die klin. Anwend. d. iodsäuren Verbindungen, Zeitsch. f. kl. Med. **30**, p. 173.

Acide prussique voy. Eau de laurier-cerise.

Acide sclérotinique voy. Seigle ergoté.

Acide sphacélinique, Sphacélotoxine voy. Seigle ergoté.

Acide tartrique.

Frédéricq (S): De l'acide tartrique comme remède contre la transspiration Ann. de la soc. de méd. de Gand 1886, Husemann's Jahresberichte 1886.
Hofmeister, *voy. Agaricine.*

Acoïne.

Barrier: Deux analgésiques locaux presque exempts de toxicité: acoine, dionine, Bull. de l'Ac. de méd. 1902, n°. 5; Centr. f. med. Wiss. 1902, p. 301.

Trolldenier: Ueb. d. anaesth. Eigensch. v. Alkyl-oxyphenyl-guadinen, Th. Monatsh. 1899, p. 36.

Aconitine, voyez herbe d'aconit.

Adonis vernalis, Adonidine etc.

Albertoni (P.): Sull' adonis aestivalis, Ann. di chimia e di farmacolagia, Milano 1887, p. 198.

Bubnow: Ueb. die phys. und therap. Wirk. d. Adonis vernalis, Diss. Petersburg 1880.

Cervello (V.): Ueb, die wirks. Bestandtheile des Adonis vernalis, Arch. f. exp. Path. **15**, p. 235.

Césare (de): Sur le traitement de l'épilepsie proposée par Bekthéref, Nouv. remèdes. 1897, p. 704.

Fischer (E.): Ueber Adonis, einen neuen Pentit., Natw. Rundsch. 1893, p. 483.

Heuvel (v. d. Linden v. d.): Klinische en physiol. waarnemingen omtrent adonis vernalis en adonidin, Diss Leiden 1883.

Inoko (Y.): Ueb. die wirksame Bestandtheile des Adonis amurensis, Arch. f. exp. Path. **28**, p. 303.

Lui e Guicciardi: Bromures associés à l'infusion d'adonis vern. dans le traitement de l'épilepsie, Nouv. remèdes, 1896, p. 535.

Agaricine, acide agaricinique.

Haen (A. de): Ratlo medendi Pars 12, p. 251 sqq. Voy. Murray, Apparatus medicaminum, Gottingae V, p. 181.

Hofmeister: Ueb. d. Schweiss-vermindernden Bestandtheil des Lärcher-Schwammes, Arch. f. exp. Path. **25**, p. 189.

Jahns: Arch. d. Pharmacie, **221**, (1883) p. 260.

Murrell (W.): Agaricin, The Lancet 1884, I, p. 433.

Piering: Ueb. d. Agaricin und seinen Einfluss auf die Perspiration, Prag. med. Woch. 1884, p. 305, 315.

Proebsting: Ueb. die antihydrotische Wirk d. Agaricins, Centr. f. klin, med. 1184 n°. 6

Seifert: Münch. med. Woch., 1880, p. 1137.

Senator: (H.): Ueber einigen neuen Arzneimittel, Berl. kl. Woch. 1885, n°. 1.

Simon (M.): De l'agaric blanc pour combattre les sueurs chez les phthisiques, Bull. gén. de thér. 1843, p. 334.

Young: Glasgow med. Journal 1882, **17**, p, 176.

Agathine.

Aujeszky: Ueb. Agathin. Th. Monatsh, 1896, p. 100.

Badt (L.): Beitr. z. Wirk. d. Agathins, D. m. W- 1893, p. 362.

Ilberg: Ueb. Agathin, D. med. W, 1893, n°. 5.

Rosenbaum: Agathin, ein neues Antineuralgicum, D. med. Zeit. 1892 n°. 50.

Akocanthera, Akocanthérine, Ouabaïne.

Gleyet Arnaud: Comptes Rend. de la Société de biologie, 9 Nov. 1889, Comp. Dujardin-Beaumetz, Dict. de thérap., Supplément 1895, p. 584.

Lewin (D.): Ueber einige Acokanthera-Arten und das Ouabaïn, Virchow's Archiv 134, p. 231.

Alanine mercurique, Asparagine mercurique. Glycocolle mercurique.

v. Mering: *voy. sels de mercure en général.*

Wolff: Ueb. die subcut. Anwend. d. Glycocoll-Asparagin- und Alanin-Quecksilbers, Diss. Strassbourg, 1883.

Albuminate de mercure. Peptonate de mercure. Solution hydrargyrico-albuminée et peptonisée.

Bamberger (H. v.): Ueb. hypodermatische Anwend. v. löslichem Quecksilber-Albuminat, W. m Woch. 1876 n°. 11; Ueber Pepton-Quecksilber und Fleisch-pepton, id. id. 1876 n°. 44.

Dujardin-Beaumetz: Dictionnaire de thérap 2e Edit. III, p, 635, 1877.

Martineau: Des injections sous-cutanées des peptones mercuriques-ammoniques dans le traitement de la syphilis, Bull. gén. d. thérap. 1881.

Merck: Serum sublimatum, Merck's Verzeichniss 1897, p. 170.

Rtaub: Traitement de la syphilis par les injections hypodermiques de sublimé

à l'état de solution chloro-albumineuse, Archives générales de médecine 1872, p. 128.
Tarnowsky und Jakowlew: Die Behandl. d. Syphilis mit Serum mercuralisirter Thiere, Archiv f. Dermat. u. Syphil. 41, p. 225, Ctrb. f. med. Wiss. 1898, 318.

Alcool. Esprit de vin, Vins, Boissons fortes.

Ahlfeld: Alkohol als Desinficiens, Monatsch f. Gebürtsh., 1890 Aug.
Albnese: Contrib. à l'étude des narcotiques de la série grasse, Rev. d. trav. ital 1897, p. 2.
Atwater & Langworthy: A. Digest of Metabolism Experiments, U. S. Departement of Agricult. 1896. Washington. p. 49—55.
Aufrecht: Die alcoh. Myocarditis met nachf. Lebererkrank, und zeitw Albuminurie, D. Arch. f. klin. Med. **54**, p. 615.
Baer (G.): Beitr. z. Kenntn. d. akuten vergift. mit verschiedenen Alkoholen, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1898, p. 283; Husemanns's Jhrb. p. 373.
Baratinsky (P. A.: Contrib, à la physiol. et à la pharmacol. du système nerveux central, Arch. d. sciences biologiques, Centb. f. med. Wiss. 1895, p. 899.
Basch (S. v.): Klin. u. exp. Studien, 1891, 1892.
Baum (F.): Z. Theorie d. Alkoholnarkose, II. Arch. f. exp. Path. **42**, p. 119. Ueb. d. Giftigk. d. Alkohols bei rektalen Inject, Husemann's lhrb. 1807, p 363.
Beckmann: Ueb. die Anwend. neuer physik. Meth. z. Beurth. von Milch, Wein u. Bier, Pharm. Centralh. 1896, p. 492.
Beerman: Alkoh. i. d. Tropen, Ztsch. f. physik. Ther. I, p. 190.
Behrend: Alcool absolu dans l'érysipèle, Nouv. rem. 1890, p. 10.
Benedicti: Excrétion d'alcool par les poumons, Rev. d. trav. italiens en 1896, Archiv. ital. de biol. 1897: Jhrb. f. Thierchemie 1896, p. 594.
Bernard (Cl.): De l'act. de l'alcool et de l'éther sur les sécrétions internes, en partic. sur la sécrét. sucrée du foie, in Leçons svr les effets des subst. toxiques 1857, p. 435.
Bertarelli: Sul potere battericido dell' alcool etilico, Policlinico VI p. 487.
Binet (P.): Recherches sur l'élimination de quelques substances médicamenteuses par l'air de l'expiration, Rev. méd. de la Suisse Romande, 1893.
Binz (C.): Der Weingeist Arzneimittel, Centralbl. f. klin. Med. 1891 n°. 1 Ueb. d. antipyr Wirk. v. Chinin und Alkohol, Virchow's Archiv **51**; Werth d. Weing. für die Ernährung 1875; Verhandl. d. Congr. f. i. Med. en 1888, etc., etc.
Bizzozero (G.): Il vino e la salute, Conferenzo in: Il vino; undici conferenze fatte nell' inverno dell' anno 1880. Torino, Ermanno Loescher.
Bock (J.): Ueb. die Wirk. versch. Gifte auf das isolirte Saügethierherz, Arch. f. exp Path **41** p. 173.
Bodlander: Die Ausscheid. aufgenomm. Weingeists aus dem Körper, Pflüg. Arch. **32**, p. 307.
Boeke (J,): Bijdrage tot de pharmakologie van het hart, Hoofdst, I. Hoofdst. II. Invloed van alkohol, Diss. Amst. 1901.
Bokorny: Vergl. Studiën üb. die Wirk. versch. chem. Substanzen bei Algen und Infusorien, Pflügers Archiv **64**, p. 284.
Bottrich: Ein Fal v. acut. Alkoholverg. mit tödtlich, Ausg., Th M. 1891, p. 164.
Bouvier (C.): Unt. üb. die Wirk d. Alkoh. auf d. Körpertemperat., Pflüger's Arch. 2, p. 370; Alkohol-studien, Centrb. f. m. Wis. 1872, p. 5ol.
Broca, Sapelier et Thibaut: Beh. d. latent, Alkohol-intox. mit Serum alkohol. Thiere, Th. Monatsh. 1900. p. 266.
Brown: Z. Behandl. d. Asphyx. neon. d, subkut. Alkoh. Inject., Therap. Lsist, 1895, p. 40.
Buchholz, Arch. f. exp. Path, **4**. p. 80.
Bumm (R.): D. Alkohol, als Desinficiens, Ther. Mon. 1900, p. 104.
Cadéac (et Menier): Contrib. à l'étude de l'alcoolisme, Paris 1892, Asselin.
Chittenden, Mendel and Jackson: A further study on the influence of .....alcohol, upon digestion, etc. f. med. W, 1899 p. 100; The influence of alcohol on proteid metabolism, Journ. of physol. Augs. 1891.
Cohn: Ueb. die Giftwirkung d. Furfurols, Arch. f. exp. Path. **31**. p. 40.
Combemale: Bull. gén. de thérap., 1892 p. 341; Notes de labor. pour servir à l'étude de l'intox. chronique par l'alcool, Arch. gén. de méd. 1893, p. 233.
Croix (Jalan de la): Arch. f. exp. Path. **13**.

Danio: C. Rendus de l'académie d. Sciences, T. 94, p. 1437.
Daremberg: Mesure de la toxicité des diverses boissons alcooliques par l'inject. intravein. chez le lapin, Bull. de l'Acad. 1895; Husemanns Jhrb. 1859, p. 354.
Daub (P.): Ueb. die Wirk. des Weingeistes auf die Körperwärme, Archiv f. exp. Path. **3**, p. 260.
Delden (J. v. Gzn.): Over de psychosen na alcohol-misbruik. Dis. Leiden 1889.
Destrée: Influence de l'alcool sur le travail musculaire, Journ. méd. de Bruxelles 1897, n°. 44 et 44 et 447; Travaux de l'institut de thérap. à Brux. 1897— 1898, p. 3.
Diéballa: Ueb. d. quant. Wirk versch. Stoffe d. Alkoh. u. Chlorof. Gruppe auf das Froschherz, Arch. f. exp. Path. **34**, p. 143.
Droz: Contributionà l'étude des neurites toxiques. Dis. Genève 1893.
Dubois (Raphael): Dict. de Physiologie, Alcool I, p. 234.
Dujardin-Beaumetz et Audigé. Voy. Dict. de thérap, Article Absinthe.
Englisch: Zur Behandl. d. Varicocele, Th. Leist. 1898, p. 347.
Fokker (A. P.): Over den invloed van alkohol op de temperat. en de ureum-uitscheiding, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1871, p. 125.
Frémont: Deux cas d'hépatite alcoolique chron. suivis de guérison, Centr f. med. Wiss. 1892, p. 829.
Frey (H.): Ueb d. Einfluss d. Alkohols auf die Muskelermüdung, Basel 1896.
Freyham: Ueb. nervöse Stör. im Folge v. Alkoholism., D. Arch f. kl. Med. **51**,p, 603.
Freyhan und Fürbringer: Neue Unters. üb. die Desinfect. d. Hände, Ther. Leist. 1894, p. 15.
Friedländer: Beitr. z. Phys. d. Centr. Nervens. des Regenwürmes, Pflüger's Archiv **58** p. 169.
Fürst: Zur Physiol d. glatten Muskeln, Pflüg. Archiv **46**, p. 369.
Geppert: Einfluss d. Alkoh. auf den Gazwechsel d. Menschen, Arch. f. exp. Path. **22**, p. 367.
Gioffredi: Act. de l'alcool sur les nerfs moteurs et sur l'excitabilité, Rev. des travaux ital, en 1897; Arch· ital. de biol. 1898; Sul potere coibente del fegato e del cervello negli avvelenati, Ct. f. m, W. 1893, p. 844.
Glaser: Ueb. d. Einflusz alkoh. Getr. auf das Harnsedim, beim normalen Menschen, D. med. Woch. **17** p. 43.
Gottlieb (R.): f. exp. Path. **33**.
Gréhant: Bestimm. des Alkohols in Blut, Jhrb. f. Th.-Chemie 1896, p. 139, C. R. de la Société de biologie **48**, p. 839.
Guillery: Ueb. d. Einfl. v. Giften auf den Bewegungs-appar. des Auges, Pfl. Archiv **77**, p. 337, p. 348.
Gutnikow: Ueb d. Einfl. des Alkohols auf die Blutcirculation, Zeitsch. f. klin. Med. **21**, p. 153.
Haeck (F): Mémoire sur les causes des effets bienfaisants et les causes des effets nuisibles des boissons alcooliques, Bruxelles, H. Manceaux, 1872.
Harnack:Beiträge z. Alkohol-Wirkung? Münch. med. Woch 1893, n°. 3.
Häsler: Zur Krebsbsheilung, Virchow's Arschiv **146**. p. 209.
Haug: Ueber Alkoh. Behandl. d. otitis externa, Ther. Mon. 1898, p. 513.
Hemmeter (C.): Recent exp. on the physiol. activity of aethyl-alkohol, Lab. of the John Hopkins Univ., Husemann's Jhrb. 1889, p. 389.
Hirschfeld: Die Anwend. des Alkohols i. d. Zuckerharnruhr, Ther. Mon. 1895, p. 513.
Hofbauer: Interferenz zwischen verschiedenen Impulsen und Centralnerven system, Pflügers Archiv **68**. p. 546.
Jaksch (v. R.): Der Weingeist als Heilmittel, Verhandl. des Congres f. inn. Med. 1888.
Jaquet (A.): Der Alkohol als Genuss- und Arzneimittel, 1894.
Joffroy et Serveaux: Sur un nouveou procédé de mensuration de la toxicité des alcools. Sem. médic. 1895, p. 346. Mensur. de la toxicité vraie de l'alcool éthylique, Hus. Jhrb. 1897, p. 364,
Kaempfer: Ueb. einen nach dem Genuss alkoh. Getränke auftretendes Exanthem, Ther. Monatsh. 1890, n°. 9.
Kahlden (v.): Beitr. zur path. Anat. u. allg. Path. IX, p, 149, 1890.
Kassowitz: Nahrung und Gift, Pflügers's Archiv **90**, p. 421.
Keely: Neurol. Centrbl. 1892, n°. 7; Ther. Mon. 1893, p. 284.
Keene: The univ. med. journ, 1892, p. 310.

Kende (Mc): Der Alkoholismus, mit besond. Rücksicht auf d. kindliche Nervenstem, Münch. med. W. 1900, n°. 52.
Kleefeld: De l'action de l'alcool sur les neurones, Journ. de Phys. et de Path. 1900, p. 563.
Klemperer: Ueb, d. Einfluss d. Alkohol u. Creosot als Stomachica, Ztsch. f. klin. Med. **17** (Suppl. Bd.) p. 324.
Klingemann: Der Uebergang des Alkohols in die Milch, Virchow's Archiv **126**, p. 72.
Kremer (F.): Ueb. die Einwirk. der Narcotica auf d. Raumsinn d. Haut, Pflüger's Archiv **33**, p. 288.
Laitinen: Ueb. den Einfluss, d. Alkoh. auf die Empfindlichkeit des Thierkörpers f. Infekt. Stoffe, Ztsch. f. Hyg. **34**, p. 2.
Lameris: Breukbehand. met alkohol, Ned. Tijdsch. v. Geneesk. 1001, II. p. 573.
Lancereaux: Wirkung des Alkohols auf den Körper. Ph. Centrh. 1896, p. 755.
Liebreich: Verordn. v. Alkoh. zu therap. Zwecken, Ther. Monatsh. 1895. p. 173.
Linossier: Influence comparée des alcools, etc., Nouv. rem. 1900, p. 471.
Marcuse: Ueb. diät. u. ther. Anwend. Alkoholfreier Weine, Th. Mon. 1898, p. 621.
Marmalde: Immunisirung gegen Aethylolkohol, Jhrb. f. Thierch. 1898, p. 95.
Marvaud (A.): L'alcool, son act. phys, son utilité et ses applications, Paris, 1872.
Meihuizen: l. c. *voy. Strychnine.*
Mertens (H.): Lésions anatomiques du foie des lapins au cours de l'intoxicat. chron. par le chlorof. et l'alcool, Arch. intern. de pharmacod **2**, p. 127.
Meijer (H.): Zur Theorie d. Alkoholnarkose, Arch. f. exp. Path. **42**. p. 109.
Mikhalief (S. R.): Kefir contre la diarrhée des enfants, N. R. 1867, p. 736.
Minervini: Ueb. die bactericide Wirk. des Alcohols, Ztschr. f. Hyg. **29**, p. 117.
Miura (K.): Ueb. die Bedeut. des Alkohols als Eiweissparer i. d. Ernähr. d. ges. Menschen, Ztsch. f. klin. med. **20**, p. 137.
Mühlen (v. d.) und Jaquet: Zur pharmakol. Wirk. d. Alkohols, Corresp. Blatt d. Schweizer Aerzte 1891, n°. 15, voy aussi Jaquet.
Nebelthau: Zur Glycogenbildung i. d. Leber, Zeitsch. f. Biolog. 1891, p. 138.
Neumann: Die Bedeutung des Alkohols als Nahrungsmittel, Arch. f. Hyg. **36**; Zeitschr. f. physik. Therap. **3**, p. 700.
Nicloux: Passage de l'alcool de la mère au foetus, Nouv. rem. 1900, p. 89.
Noorden (v. C.): Alkohol als Sparmittel für Eiweisz unter verscheidenen Ernährungs-Verhältnissen, Berl. kl. Woch. 1891, n°. 23.
Norman-Kerr: Alcoholic inebriety, Univ. med. Journ. 1893, p. 223.
Novi: Actions de l'alcool sur l'organisme, Rev. des travaux italiens en 1897; Archiv. ital. de biol. 1898,
Offer: In wie fern ist Alkohol ein Eiweisssparer? Ther. Mon. 1900, p. 156.
Ormsby: Alcool meth. contre les sueurs des pieds, Nouv. remèd. 1890, p. 469.
Overton: Studien über die Narkose, Jena 1901.
Pauly et Bonne: Étude sur un cas d'intoxicat. par l'absinthe. Lyon médical 1897 n°. 30; Husem. Jahresb. 1897, p. 363.
Pereles u Sachs, voy l. c. *Anesthesiques inhalat. en général.*
Pflüger (E.): Ueb. die Kunst der Verläng. d. menschl. Lebens, Rede, Bonn, Straus, 1890.
Phelp: Alk. als Antidot. bei äusserl. Carbol-Vergift., Ther. Mon. 1896, p. 409, 1899, p. 408.
Pohl: Ueb. die Oxydat. des Aethyl- und des Methyl-Alkohols, Arch. f. exp. Path. **30**, p. 281.
Rabow: Ueb, die Wirk. d. Alkohols auf die Körpertemp. u. d. Puls, Diss. Strassburg 1872.
Radzikowski: Ein rein safttreibender Stoff, Pflügers Archiv **84**, p. 513.
Rechter: Action de l'alcool sur le foie, Presse méd. Belge 1893, p. 324.
Richet (Ch.): Dictionnaire de physiol. I, p. 244 (Alcools, Toxicol. générale).
Riess (L.): Ueb. d. Einfluss d. Alkohols auf den Stoffwechsel des Menschen, Zeitschr. f. klin. Mediz. II, p. 1.
Romeyn (D.): Onderz. over den invloed van alcohol op den mensch, Diss. Amst. 1887.
Rosemann: Ueb. d. Einfl. des Alkoh. auf den menschl. Stoffwechsel, Zeitsch. f. physik. Ther. **1**, p. 138; Der Einfl. des Alk. auf den Eiweiss-Stoffwechsel, Pflügers Archiv **86**, p. 307; Ueb. d. angebliche Eiweisssparende Wirk. id. id.

77 p. 405, 79 p. 461; Ueb. d. Einfluss d. Alkohols auf die Milch-Absond., Pflüg. Archiv 78, p. 466.
Rost: Theorie d. Alkohol-Narkose, Natw. Rundsch, 1899, p. 454.
Roy and Sherrington: On the regulation of the bloodsupply of the brain, Journ. of Phys. 11, p. 85.
Rumpf (Th.): Unters. üb. die Wärme-Regul. i. d. Narkose und im Schlaf, Pflüg. Arch. 33, p. 538; Ueber Diffusion u. Resorption; D. med. W. 1890, n⁰. 43.
Rutherford, l. c. Voy. *Cholagogues.*
Salzwedel: Weitere Mitth. üb. dauernde Spiritusverbände, Therap. Leistg. 1896, p. 312; üb. die Werthigkeit d. Alkoh. als Desinfektionsmittel und z. Theorie seiner Wirk., Berl. kl. Woch. 1900, n⁰. 23.
Saviel: Use of alkohol in rheumatic and gouty çonditions, Lancet 1897, II, p. 380.
Scagliosi: Die Rolle d. Alkohols u. d. acuten Infekt. Khtn. i. d. Entsteh. d. interstit. Hepatit, Virchow's Archiv 145, p. 546.
Schefer (I. D. Th): Invloed v. alkohol op spieren, Onderz. uit het Physiol. Lab. te Utrecht, Ve Reeks; Studien über den Einfl. des Alk. auf die Muskelarbeit, Arch. f. exp. Path. 44, p. 24; Exp. onderz. over den invloed v. alkohol op spierarbeid, N. Tijdsch. v. Geneesk. 1899 II, p. 1077.
Schendrikowsky u. Dombaowsky: Ueber d. Einfluss d. Cognacs auf die Ausnutzung des Stickstoffs und der Fette, Jhrb. f. Th. Ch. 1895, p. 449.
Schildkrot: Therap. Leist. 1893, p. 68.
Schmidt (C.): Z. Charakt. d. epid. Cholera, Dorpat 1850, p. 81.
Schmidt: Die radic. Behandl. d. Unterleibs-Brüche, Ther. Leist. 1892, p. 149.
Schmiedeberg (O).: Theoret. üb. die pharmak. Gruppe des Alkohols u. s. w. Arch. f. exp. Path. 20, p. 203.
Schütz: Alcool contre le cancer utérin, Nouv. remèdes 1892, p. 440.
Sehrwald: Alkoh. Umschläge bei peritonitischen Erscheinungen, Ther. Monatsh 1900, p. 243.
Seibert: Contrib. aux indicat. et aux contre-indic. de l'alcool dans la thérap. infantile, Nouv. rem. 1896, p. 469.
Simanowsky en Schumm: Ueb. d. Einfl. d. Alkohols auf die physiol. Oxyd., Pflüger's Arch. 33, p. 283.
Singer: Ueb. d. Bezieh d. Alkoh. z. Athmungs-Thätigkeit, Archiv. internat. de pharmacod. 6, p. 493.
Skworzow: Strophantin bei Dipsomanie, Therap. Leist. 1895, p. 13.
Spaink (P. F.): Ueb, die Einwirk. reinen Alkohols auf den Organism.. Moleschott's Unters. 14, Heft 5; Inaug. Diss. Jena 1890; Over alkoholismus, Amst. van Heteren 1892.
Stammreich: Ueb. d. Einfl. d. Alk. auf d. Stoffwechsel d. Mensch., Diss. Berlin 1891, Centrbl. f. Klin. Med. 1892, p. 638.
Sternberg: Einige Beitr. zur Beleucht. d. Frage über d. Einfluss, welchen die Verunreinigung, des Branntweins u. s. w., Arch. f. exp. Path, 10, p. 356.
Strassman: Nährwerth u. Ausscheid d. Alkohols, Pflügers Archiv 49, p. 391.
Struebing: Ueb. die Phorphors. im Urin unter den Einfluss excitirend. und deprim. Mittel, Arch f. exp. Path. 6, p. 266.
Tavernari: Rech. touchant l'action de quelques nervins sur le travail des muscles fatigués, Revue des trav. ital. in 1896 par Mosso, p. 6.
Thomas: Ueb. die Wirk. einig. nark. Stoffe auf die Blutgase, die Blutalkalescenz und die rothen Blutk., Arch f, exp. Path. 41, p. 1.
Tsukamolo: Ueb. die giftige Wirk. verschied Alkohole, Jahresber. f. Thierchemie, 1895, p. 97.
Vas: Zur Kennt. v. d. chron. Nikotin- und Alkohol-vergift, Arch. f. exp. Path. 33, p. 141.
Velde: (A. J. J. v. d.): Détermin. du pouvoir toxique des alcools monoatomiques par la plasmolyse, Arch. intern. de pharmacod. 7, p. 125.
Viola: Ricerche intorno all' etiologia della cirrosi epatica in Padua ed in Vennezia, Policlinico med., V, p. 66, 167.
Vulliët: Die Behandl. inoperabl. Uteruscarcin. mittelst parenchym. Injektion v. Alkohol, 1895 p. 213.
Weissenfels: Der Wein als Erregungsmittel beim Menschen, Pfl. Archiv 71, p. 66.
Wendelstadt (H.): Die Wirk. d. Weingeistes auf die Athmung des Menschen Pflügers Arch. 76, p. 223.
Willemin; De la curabilité des accidents péritonico-hépatiques, Paris 1890.

Willmans: Die direkte Erregung d. Athmungscentr. d. d. Weingeist, Pflüg. Archiv. 66, p. 167.
Wolfers: Unters. üb. d. Einfl. einiger stickstoffreien Subst. spec. des Alhohols auf den StOffwechsel, Pflügers Archiv. 32, p. 279.
Wolfhard (R.): Ueb. d. Einfl. d. Alkoh. auf die Magenverdauung, Münch m. W. 1890, p. 308.
Zackauer: Centralblt. f. d. ges. Therapie, Therap. Leist. 1898, p. 13.
Zennek: Ueb. d. chemische Reizung nervenhaltiger und nervenloser Skelettmuskeln, Pflügers Archiv. 76, p. 21.
Ziehen: Ueb. d. Einfl. d. Alkoh. auf das Nervensystem, Jena 1895.
Zimmerberg: Ueb. d. Einfluss. d. Alkoh. auf die Thätigkeit des Herzens, Diss Dorpat 1869.

Alcool éthylique. Voy, alcool.

Altérants en général.

Bence-Jones: Lectures on the applications of chemistry and mechanic to pathology and therapeutics, London Churchill 1867.
Cantani (A.): Farmacologia clinica 2e Edizione I, p. 76.
Faggiola, voy. partia I, p. II, VII, X.
Hirtz: Nouv. dict. de méd. et de Chirurgie pratiques I, 759
Köhler (H.): Handb. d. physiologischen Therapeutik u. Materia medica, 1876, I, p. 31—34.
Mazzagallo: Husemann's Jahresbericht über 1891, p. 394.
Mulder (G. J.): Proeve eener algemeene physiologische scheikunde, 1843—1850 Hoofdst. X en XII.
Pouchet et Chabry: Therap Monatsh. 1889, p. 172.
Rabuteau: (A.): Eléments de thérapeutique et de pharmocologie, 2e Edition Paris 1875, p. 29—38.
Wood (H. C.): Therapeutics, its principle and practice, Philadelphia 8e Edit. 1898, p. 510 (Alteratives).

Ammoniaque liquide (Ammoniaque. Sels d' ammoniaque, Triméthylamine).

Costa (da J. M.): A case of ammon. poisoning with unusual feature, Bost. journ. 1891, p, 677; Husemann's Jhrb. 1891, p, 385.
Dickinson (J. C. H.): Poisoning with ammonia, Lancet 1890, p. 214.
Formanek (E.): Ueb. die Einwirk. v. Ammon.-salze auf den Blutkreisl. und auf d. musculo-mot. System, Archiv. intern de pharmacod. 7, p. 229 ; Exp. Unt. üb. die Einwirkung des Mono- Di- und Trimethyl-amin-chlorhydrats, ibid. 7, p. 335.
Funke u. Deahna: Ueb. die Wirking d. Ammon. auf den thierischen Organism. Pflüger's Archiv. 9, p. 416.
Girard: Waarnemingen omtrent de geneesk. eigenschappen van den geest van ammoniakzouten, wel bijzonder bij beschonkenen; uit het fransch door Joritsma, Amsterdam 1829.
Grachich: Ammoniaque et éther dans le stade algide du choléra, Nouv. rem. 1890, p. 592.
Gottbrecht: Ueb. d. fäulniss-widrigen Eigensch. des Ammoniaks, Arch. f. exp, Path, 25, p. 385.
Halford: The new treatment of snake bite with plain direction for injection, Melbourne, 1869.
Hallevorden: Ueb. das Verhalten des Ammon im Organism. Arch. f. exp. Path. 10, p. 125; Ueb. die Ausscheid. von Ammon. in den Urin, ibid. 12, p. 237.
Husemann: Chloral u. Ammoniaksalze in Antag. und antidotarische Studien, Arch. f. exp. Path. 6, p. 435—437;.... und Seelige: Beitr. zu Wirk. der Trimethylam. u. d. Ammon. Salze, ibid. 6, p. 76,
Impens: Les analeptiques de la respiration, Archiv. internat. de pharmacodyn. 7, p. 157.
Kerr: Acétate d'ammonaque coutre délire alcoolique, Nouv. rem. 1893, p. 465.
Kobert: Lehrb. d. Arzneiverordn. Lehre 1900, 2e Ausgabe.
Langz (F.): Ueb. das Verhalten, und die Wirkung d. Ammon. Salze im thierischen Organismus, Arch. f. exp. Path. 2, p. 364.
Marfori: Ueber die Ammoniak-Mengen, welche der Organismus in Harnstoff unzuwandlen vermag, Arch. exp. .f Path. 33, p. 72.
Marx (K. F. H.): Die Lehre v. d. Giften, 1829, p. 51, 253, 332.
Peltier: De la triméthylamine et de son usage thérap. dans le traitement du rhumatisme artic. aigu, Progrès médic. 1873, p. 130.

Petroff: Zur Lehre von der Uraemie, Virchow's Archiv **25**, p. 91.
Pohl u. Münzer: Ueber das Verhältniss d. subakuten Salmiakvergiftung zur Säure-vergiftung, Arch. f. exp. Path. **43**, p. 28.
Rigler: Désinfection par des vapeurs d'ammoniaque, Nouv. rem. 1893, p. 429, 523.
Rosenheim: Ueber das Vorkommen von Amm. im Magen, Centrb. f. inn. Med. 1892, p. 39.
Rosenstein (S.): Das Kohlensäure Ammon. in der Uraemie, Virchow's Archiv. **56**, p. 383.
Rumpf: Klin. u. exp. Unter über die Ausscheid. u. Bild. v. Ammoniak. Ther. Monatsh. 1896, p. 36..... und Schumm: Ueber eine d. Fütterung mit Ammonsulf. erzeugt chem, Veränd. d. Blutes, Ztsch. f. phys. Chem. **29**, p. 251.
Schenck (F.): Ammon-Verkürzung des Muskels in Unters. üb. die Natur einiger Dauer-centr. des Muskels, Pflügers Archiv. **61**, p. 495.
Strauss. Ueb. Ammon. carb. als Diuretic, Therap. Leist., 1898, p. 8.
Vidal: Ueb. die Anwend des Ammon-acetats im hohen Dosen bei Scharlach-fieber, Ther Leist. 1890, p. 153.

Amygdalute d'antipyrine voy. Tussol.

Antithermine.
Drobner: Ueber Antithermin., W. med. Presse 1892, n°. 14 en 15.
Nicot: Novv. remèdes 1887, p. 102.

Antithermiques analgésiques en général.
Bardet (G.): Daugers de la médication antipyrétique, pratiquée avec les médicaments aromat., Bull. gén. de thérap. 1896, n°. 5, p. 158.
Chittenden (R. H.): The influence of urethan, paraldehyde, antipyrin and antifebrin on proteid metabolism, Studies of the Lab. of. phys. Chem,, Sheffield Scientific School, Vol. III p. 39. Newhaven 1889.
Gottlieb (R.): Ueb. d, Wirkungsweise temparet. herabsetzender Mittel, Arch. f. exp. Path. **26**, p. 429; Calorimetr. Unters. üb. die Wirkungsweise des Chinins und Antipyrins' id. **28**, p. 167.
Kumagawa: Ueb. die Wirk. einiger antipyret. Mittel auf den Eiweiss-Umsatz im Organismus, Virchows Archiv **113**, p. 134.
Lépine (R.): De l'action de quelques antipyrétiques sur la consommation des substances hydrocarbonées, Arch, de méd. exp. et d'anat. path. 1889, p. 45.
Liepelt: Ueb. d. Einfluss v. Antipyrin u. Chinin auf d. Gazwechsel d. gesund. Menschen, Arch. f. exp. Path. **43**, p. 151.
Nebelthau: Zeitsch. f. Biologie **28**, p. 338.
Riess (L,): Ueb. Stickstoff-Ausscheidung bei antipyret. Fieberbehandl., Arch. f. exp. Path. **22**, p. 127.
Rovighi: Die Einwirk. d. Antipyretica auf die Ausscheid. d. Aetherschwefelsäuren im Harn, Centrb. f. klin. Med. 1892, n°. 26.
Schmitt (Nancy): Congrès de Bordeaux, Policl°, Suppt°. 1895, p. 77; Brit. med. Journ., Epit. of current literat. 1892, Oct. p. 63
Stockmann (R.): The therapeutic value of recent synthetic analgesics, their benefits and attendant risks, Brit. med. Journal 1898, 8 Oct.
Snijers (P.): De l'action antipyrétique et antirhumatismale de l'antifébrine, Dec. 1886 (Annal. de la Soc. méd. chir. de Liège).

Analgène.
Loebell und Vis: Das Analgen, ein neues Nervinum, D. med. W. 1892, n°. 46.
Maass: Pharmakod. u. klin. Unt. üb. d. Wirkungsw. d. Analgens u. seines Spaltungsproduktes, Zeitsch. f. klin, Med. **28**, 139.
..... Analgen Vis, Barmen 1893.

Analgésine voy. Antipyrine.

Angioplégiques (et angiotoniques) et général.
Hamel: Voy. Cardiotoniques en général *d.*
Hegel (P.): Expériences sur la circulation du sang dans des organes isolés, Introduct. à une étude sur les effets des substances toxiques etc., Bruxelles H. Manceaux 1873.
Jacobj (C): Ein Beitrag zur Technik d. künstlichen Dürchblutung überlebend. Organen, Arch, f, exp. Path. **36**, p. 330.
Kobert (R.): Ueb. die Beeinfluss der peripheren Gefässe dürch pharmakologische Agentia. Arch. f. exp. Path. **33**. p. 77.
Loebell (C. E.): De conditionibus, quibus secretiones in glandulis perficiuntur, Diss. Marburg 1849.

Mosse (H.): Die Diagnostik des Pulses in Bezug auf die localen Veränderungen desselben, Leipzig 1889.
Niedzwiedzki (W.): Der Druck des Blutes im System der V. portae bei verscheidenen mechanischen und nervösen Einflüssen. Ctb. f. Path. u path. Anat 1894, p. 505.
Paldrock (A.): Ueb. die Beeinfluss. d. Gefässe überlebender Organen warmblutiger Thiere durch pharmakol. Agentia, Kobert's Arbeite aus dem pharmak-Instit. in Dordat. 1896, XIII 1—118.
Roy (Ch.): The physiology and pathology of the spleen, Journal of Physiology **3**, p. 203.

Anésone, Anésine, Acétonechloroforme.

Göppert: Ueb. die Anwend. schmerzstill. Mittel, Jhr. f. Kinderheilk, **49** Hft.
Mosbcher: Anesin als Ersatzmiddel d. Cocains u, d. Schleichschen Infiltrations-Anaesthesie, M. m. W. 1899, n°. 3.
Vamossy (Z. von): Ueber Anesin ein neues Ersatz-M. d. Cocains, D. med. W. 1897, n°. 36.

Anesthésiques douloureux.

Russenius: Ueb. lokale Anästhesie bei Thieren, Diss. Berlin 1888.
Liebreich (O.): Ueb. lokale Anaesthesie, Verhand. d. Congr. f. i Med. 1888, Note sur l'anesthésie locale, C. R. de la soc. de biolog. 14 April 1888.

Anesthésiques inhalatoires en général.

Baum: Physik. chem. Beiträge zur Theorie d. Narkotica, Arch, f. exp. Path. **42**, p. 119.
Bernard (Cl.): Leçons sur les anesthésiques et l'asphyxie. Paris 1975.
Beruttau: Ueb. temporäre Modificationen des elektretonischen Stromes der Nerven. Pflügers Archiv **68**, p. 351.
Brouardel: Asphyxie par les agents anesthésiques, Ann. d'hygiène publique, Sept. 1895, p. 193.
Buxton: The nature of anaesthesia Transact. of Odontol. Society in Great Britain **28**, p. 83.
Dreser: Zeitsch. f. physikalische Chemie **21**, p. 108; Die Dosirung d. Inhalations-anaesthesica, Arch. f. exp. Path. **37**, p. 375.
Dujardin-Beaumetz: Dict de thérap. Article: Anesthésiques.
Foy, voy *Chloroforme.*
Kionka: Zur Theorie d. Narkose. Arch. internat. de pharmacod. **7**, p. 475.
Liebermann: Neuere Unters. über das Lecithalbumin, Pfl. Archiv **54**, p. 573.
Luchsinger u. Szpilmann: Die Beziehung von Leitungs- und Erregungsvermögen d. Nerven, Pfl. Archiv **24**, p. 349.
Mac Cormac: On the production of anaesthesia by the vapour of absolute alcohol, Med. Press of Dublin 1867, p. 598.
Meyer (H.): Zur Theorie d. Alkohol-Narkose, Arch. f. exp. Path. **42**, p 109.
Overton (H.): Ueb. die allgemeine osmotische Eigenschaften der Zelle, ihre vermuthlichen Ursachen u. s. w. Natw. Rundschau 1899. p. 599.
Pereles und Sachs: Ueb. die Wirk. v. Chlf., Aether, Alkohol auf das Leitungsvermögen seinsibler und motorischer Nerven, Pfl. Archiv **52**, p. 526.
Richet (Ch.): Article anesthésie et anesthésiques, Dict. de Physiol. 1.
Rost (E.): Theorie d. Alkohol-Narkose. Natw. Runds. 1899, p. 454.
Thomas: Ueb. die Wirk. einiger nark. Stoffe auf die Blutgase, die Blut-alkalescenz und die rothen Blutk., Arch, f, exp. Path. **41**' p. 1.
Waller (Aug.) Action upon isolated nerve of anaesthetics, sedatives, und narcotics, Brain 1896, p. 569.
Wood (H. C.): Anaesthesia, Verh. des Xen Inter. Congres. in Berlin, I. p. 183. Anaesthesia in: System of Surgery by Fred. S. Dennis p. 645; Carter, A research upon anesthesia, Journ. of exp. Med. 1897, p. 131,

Anesthésiques locaux (en général).

Boruttau: Ueb. temp. Modif. d. elektroton. Strom d. Nerven, Pflüger's Arch. **67**, p 351.
Dubois (R.): Comptes Rend. de la Société de biologie, 1884, p. 583.
Decsschi: Ueb. die Wirk. engbegrenzter Nervencompressio, Plflüger's Arch. **83**, p. 38
Eichhoff Ueb. die Erregbark. d. motorischen Nerven an verscheidenen Stellen ihres Verlaufs. Pflüger's Archiv **77**, p. 156.
Ermarch (F.): Künstliche Blutleere bei Operationen, Samml. kl. Vortr. 1873.

Ewart (W.): Ice or heat os a local application? Remarks on ice massage, etc. Lancet 1899, 8 April, p. 955

Gradenwitz (R.) u. Filehne: Ueb. die specif. localanaesthesirende Kraft einiger Substanzen, Berl. kl. Wochens. 1899, n°. 4, p. 76.

Karfunkel: Beitr. zur. Kataphorese, Centr. f. med. Wiss. 1898, p. 62.

Letang: Nouveau procédé d'anesthésie locale, Nou. remèd. 1894, p. 433.

Meyer: Zur Theorie d. Alkohol-Narkose, Archiv f. exp. Path. **42**, p. 309.

Moore (J.): A method of diminishing or preventing pain in several operations of surgery, 1784.

Overton (E.): Studien über die Narkose. Jena 1901.

Richardson (B. W.): On a new and ready mode of producing local anesthesia, Med. Times and Gazette. 1866, p. 115; On voltaic narcotism for the production of local anesthesia , ibid. 1859, p. 285, 647.

Schleich (C.): Die Schmerzlose Operationen, Berlin, Springer, 1896.

Waller (Aug. D.): Action upon isolated nerve of anaesthetics sedatives and narcotics, Brain 1896, p. 569.

Anéthol.

Giacosa: Studii sull' azione fisiol. di alcune sostanze aromatiche, etc. Jahresber. f. Thierchemie 1886, p. 81.

Aniline camphrée.

Anilinepyrine.

Gilbert et Yvon: De l'anilinepyrine et de son emploi en thérapeutique, Nouv. rem. 1898, p. 121.

Antiaris, Antiarine.

Bornet et Hédin: Archives de physiologie 1891, p. 373.

Kölliker (A.): Einige Bemerkungen über die Wirk, des Upas Antiar, Verh. d. phys, med. Gesell. im Wurzb. 1857—1858, p. 284—288.

Stockmann: Malayan arrow-poisons, Pharmac Journ. 1893, Mai.

Antiarthrine voy. Salicine.

Antidote de l'arsenic

Bunsen (S. W.) und Berthold: Das Eisenoxydhydrat, ein Gegengift der arsenigen Säure 1834, Göttingen.

Bussy: Reponses etc., Journ. de chimie médic., Paris 1848, p. 87.

Fuchs (J.): Vgl. Oesterlen's Heilmittellehre 1851, p. 211.

Schroff: Ueb. Magnesium-oxydhydrat als Gegengift gegen arsenige Säure. und sein Verhältnies zum Eisenoxyhydrat, Ztsch. der K. Ges. d. Aertzte zu Wien 1851, p. 975.

Antifébrine, voy Acétanilide.

Antipyrèse et antipyrétiques en général. Voy. aussi antithermiques analgésiques.

Bernard (Cl.): Leçons sur la chaleur animale, Paris 1876, 22me Lecon, p. 446.

Brand (E.): Die Hydrotherapie des Typhus, Stettin, 1861.

Bunzel: Die künstliche Fiebermittel, 1798, Stuttgart.

Dujardin-Beaumetz: Des analgésiques antithermiques, Compte Rendu du Congrès intern. de thérap. et de mat. médicale 1889. Paris, Doin 1846, p. 57.

Huchard (H.): Monit. de thérap. 1874, Octobre.

Jacquez (de Luce): Bull. de l'assoc. des médec. de Besançon 1846 Voy. Cl. Bernard, I. c. p. 443.

Kast (A.): Ueb. d. Werth. d. arzneilichen Antipyretica, Verh. d. C. f. i. M. 1896. p. 37.

Lépine: Doit on traiter la fièvre? Sem. médicale 1900.

Liebermeister (C.): Handb. der Path. u. Therap. des Fiebers 1875, Leipzig; Volkmann's Samml. kl. Vorträge, n°. 31.

Litten: Virchow's Archiv, 70.

Maurel: Doit on combattre les températures fébriles ou les respecter? Archiv. méd. de Toulouse, 1896, 15 Mai 1 et 15 Juin.

Naunyn (B.): Kritisches u. experimentelles zur Lehre von Fieber und Kaltwasser-Behandlung. Arch. f. exp. Path. **18** p. 49.

Reil (J C.): Ueb. die Erkenntniss und Cur der Fieber, Halle 1799.

Richter: Exp. Unters. über Antipyrese, Virchow's Archiv **123**, p. 111.

Stokvis (B. J.): Doit on combattre la fièvre? Paris Haarlem 1900.

Wanner: De l'emploi de la glace comme agent thérapeutique, C· R. de l'Acad. de Sc. 1849; voy Cl. Bernard, l. c. p. 453.

Wood (H. C.): Fever, a study in morbid and normal Physiol. edited by the

Smithson. Institut. 1890 Washington; On fever and the agents which produce or arrest it, 1886 Detroits, Michigan.
Wunderlich: Arch. f. phys. Heilk. II, 1863; Das Verhalten der Eigenwärme in Krankheiten, Leipzig 1868.

Antipyrine. Analgésine. Diméthylphénylpyrarolone, etc.

Apolant: Die Antipyrin-Exantheme, Monats. f. prakt. Dermatol., 1899, n⁰. 5.
Ardin: Antipyrin in Form v. Klystieren bei Dysenterie, Th. Monatsh., 1898. p. 228.
Arduin: Contrib. à l'étude thérap. et physiol, de l'antipyrine, Thèse Paris 1862.
Aronsohn: Conträre Wirk. fiebererregender und fieberhemmender Mittel, D. med. Woch. 1888, n⁰. 2 en 4.
Barrey (M. G.): Sur la combinaison de l'antipyrine avec les phénols, Nouv. rem. 1891, p. 257.
Bates: Antipyrine dans l'asthme, Nouv. rem 1892, p. 366; Brit. med. Journ. 1892, 16 April.
Batten and Bokenham: Brit. med. Journal. June 1889.
Batterbury: Brit. med. Journ. 1888; Th. Monatsh. 1889, p. 98.
Battistinie Scofone: Gli effetti dell' autipirina sulla pressione sanguigna in condit. patol., Arch. di farmacia e terapia 5, p. 29; Recherch. exp. sur l'action locale de l'antipyrine et de la formaline, Mosso's revue 1896, p. 17; Archiv. intal. de biolog. 1966.
Benzler: Ueb. Arznei-Exanthemen, Centr. f. med. Wiss. 1895, p. 43.
Beyer: The influence of Kairin, Thallin, Hydrochinon, Resorcin and Antipyrin on the Heart and the Bloodvessels, Amer. Journ. of med. Sc. 1886, p. 369.
Blake White: Antipyrin as an analgesic in headache, New-York med. Record, 30, p. 293.
Blaschko: Ueb. Auwend. d. Antipyrins i. d. Dermatotherapie, Therap. Leistungen 1890, p. 11.
Blumenau: Ueb. die Einwirk. d. Antipyrins auf das Nervensystem, Ther. Monatsh. 1888, p. 248.
Bongers: Ueb. die Ausscheid. körperfremder Stoffe i. d. Magen, Arch. f. exp. Path. 35, p. 422.
Brasse: Behandl. d. Blutungen mittelst Antipyrin, Ther. Leist. 1896, p. 57.
Brik: Antipyrine dans les affections de l'appareil urinaire, Nouv. rem. 1893, p. 557.
Cappeletti: Centrb. f. d. gesammte Therapie 1893, p. 407.
Cardi e Vallini: Jhrb. d. Thierchemie, 1897 p. 311; Act. de l'antipyrine sur la circul. et la sécrét. rénale, Arch. ital. de biologie 1896.
Casatti: Raccoglitore medico, voy Dujardin-Beaumetz, Dict. de thérap. Supplt. p. 34.
Casimir: De l'influence de l'antipyrine dans la sécrétion urinaire, Diss. Lyon 1886, voy Dict. de Physiol. de Richet I, p. 390.
Caspary: Zur Lehre von der Arznei-Ausschlägen, Cent. f. med. Wiss. 1894, p. 475.
Chittenden: voy. Antithermiques en général.
Chouppe: Die Wirkung d. Antipyrins auf das Rückenmark, Ther. Monatsh. 1887, p. 334.
Cianci: Die Wirk. d. Antipyrins im Blut und in den Geweben, Jahrb. f. Thierch. 1897, p. 136.
Coppola (Fr.): Ueb. die phys. Wirk. d. Antipyrins, Jhrb. f. Thierch. 1884, p. 97.
Dalché: Intoxication par l'antipyrine. Un nouveau cas de stomatite ulcéro-menbraneuse, Bull. gén. de Thérap. 1897, p. 27.
Déléarde: Mitth. üb. d. antitox. Werth v. Antipyrin, Jhrb. f. Thierchemie, 1897, p. 871.
Dévie et Châtin: Semaine médicale 1892, n⁰. 57, Ther. Monatsh. 1893, p. 48.
Dupuy: Antipyrine contre la maladie de mer., Progrès médic. 1897, n⁰. 48.
Éloy: Antipyrine et diabète, Gaz. hebd. 1889, n⁰. 23.
Fieux: Ueb. d. Einfluss d. Antipyrins auf die Lactation, Jhrb. f. Thch. 1897, p. 230; Pharm. Centralh. 1897, p. 823.
Filehne (W.): Ueb. d. Antipyrin, ein neues Antipyretic. Ztsch. f. kl. Med. 7, p. 641.
Freudenberg: Oedematöse Schwell. d. Praeputium als Nebenwirkung des Antipyrins, Centr. f. kl. Med. 1893, p. 97.
Friedländer: Antipyrin i. d. Kinderpraxis, Ther. Mon. 1887, p. 302.

Girard: Ueb. d. Wirk. d. Antipyrins auf eins d. cerebr.Wärmecentr., Ther. Mon. 1888, p. 131.
Gleason: Contrib. à l'act. analgésique et antiphlogistique de l'antipyrine, Nouv. rem. 1893, p. 71.
Gley et Caraviasa: voy. Dujardin Beaumetz, Dict. de thér. Suppl.; Recherches exp. et cliniques sur l'antipyrine, Thèse, Paris 1887.
Goldschmidt (D): Cas d'intolérance excessive pour l'antipyrine, Bull. gén. de thérap., 1897, p. 277.
Gomperz: Antipyrine contre l'otalgie nerveuse, Nouv. rem. 1890, p. 179.
Gottlieb (R.) (voy. *Antithermiques analgésiques* en général).
Graul: Avvelenamento par antipyrina, Policlinico Suppl. V, p. 661.
Guibbaud et Langlois: De l'act. de l'antipyr. sur les centres nerveux, Dict. de Physiol, par Richet I, p. 588.
Guibert: Antipyrine und Milchsekretion, Jahrb. d. Med. 1897, p. 582; Journ. des praticiens 1897, Avril.
Haas (H.): Antipyrin-Behandl. b. Typhus exanthem. Th. Monatsh. 1887, p. 70.
Hammond: Antipyrine dans la cephalée, Nouv. rem. 1892, p. 515.
Harnack: Versuche über d. Antagonism temperat. verändernder Mittel, Arch. f. exp. Path. 40, p. 150.
Hénocque: Blutstill. Eigensch. d. Antipyrins, Ther. Monatsh., 1888, p. 249.
Henschen: Upsale Läkare Forhandlingar 1889, p. 263.
Hinkel: Die Andwend. des Antip. bei Erkrank. d. Nasenschleimhaut, Th. Mon. 1889, p. 181.
Hirsch (Raph.): Ueb. die schmerzstillende Wirk. d. Antip. u. Antifebrins, Ther. Monatsh., 1888, p. 453.
Huchard, voy. Dujardin-Beaumetz, Dict. de thérap. Suppl. p. 28. Études thérap. sur l'antipyrine, B. de la soc. de thér. 1885, janv.—fevr.
Immerwahr: Ein Fall v. Antipyrin-intoxication, Berl. kl. W. 1898, n°. 34.
Jaksch (v.): Ther. Versuch üb. d. Wirk. d. Antipyrins u. Thallins, Verh. d. Cong. f. i. Med. IV.
Jennings: The Lancet 1888, 25 Febr. p. 364.
Keldyke: Contribution à l'action de l'antipyrine donnée à haute dote, Nouv. rem. 1891, p 447.
Kuhn: Les injections profondes d'antipyrine contre la sciatique, Nouv. remèd.
Kumagawa, voy. *Antithermiques en général.*
Laache: Om antipyrin og contraer Antipyrin-virkning, Norsk. Mag. for Laegendensvikaben, 1886.
Legroux: Antipyrine gegen Chorea, Ther. Mon., 1887, p. 79.
Lépine, voy. *Antithermiques en général*; L'antipyrine est elle toxique? Semaine medic. 1889.
Lewin: Ueb. Antipyrin-Idiosynkrasie, Allg. med. Centr. 1895, p. 20, sqq.
Liepelt, voy. *Antithermiques analgésiques en général.*
Mahnert: Studien und Erfahr. üb. Dr. Knorr's Antipyrin, 1888.
Manseau: De l'antipyrine dans les urines diabétiques, Nouv. rem. 1890, p. 391.
Martin: Ueb die Association v. Antipyr. und Cocain i d. zahnärztlichen Praxis, Th Monatsh. 1888, p. 185.
Martius: Münch. med. Woch. 1887, n°. 2.
Mazetti: Le alteranze del midollo spinale, Husem. Jhrb. 1895, p. 373.
Nebelthau: voy. *Antithermiques analgésiques en général.*
Neumann: Antipyrine beim acuten Gelenkrheumatism., Berl. kl. W. 1885, n°. 37; Antipyrine comme succéd. de la cocaine, Nouv. rem. 1893, p. 285.
Olikhow: Ther. Monatsh., 1888, p. 144.
Opitz: Antipyrin bei Diabetes insipidus, D. med. Woch. 1889, n°. 32.
Perceval: Antipyrin bei Laryngismus stridulus, Th. Mon. 1888, n°. 32.
Philips: Antipyrine comme analgésique pendant et après l'accouchement, Nouv. rem. 1891, p. 26; Lancet 20 Sept. 1890.
Pichler: Ueber d. Rinflus d. Pilocarpius, Nucleins u. s. w.; Zeitschr. f. Heilk. 1896.
Potts (Ch. S.): Antipyrine associée au bromure d'ammon. dans l'épilepsie, Nouv. remèd. 1890, p. 616.
Pribram: Ueb. die Behandl. d. hektischen Fiebers, Th. M. 1888, p. 34.
Robin (A.): L'albuminurie prod. par l'antipyrine, Bull. de la Soc. de thérap. 1901, p. 123.

Rousseau Saint Philippe: L'antipyrine dans les diarrhées de l'enfance, Nouv. rem. 1895, p. 238.
Ruge: Ueber Antipyrin-Indiosynkrasie, Allg. med. Centralz. 1895, p. 20.
Samadowski: Z. Frage üb die Localis. d. Wärme regulirenden Centra im Gehirn, und über die Wirk. d. Antipyrin auf den Thierkörper, Ctb. f. med. Wiss. 1888, p. 145, 161, 178.
Sanders (H. Ezn.): Ervaringen omtrent het antipyrine in de praktijk, Ned. Tijdsch. v. Gen. 1885, p. 153.
Santesson: Ueb. d. Einfluss einiger China-alkaloide auf die Leistungsfähigkeit der Kaltblüter-Muskeln, Arch. f. exp. Path. **30**, p. 36.
Schmitt: *voy. Antithermiques analgésiques en général.*
Schreiber (J.): Antipyrin gegen Hämorrhoidalgeschwüre, Ther. Mon. 1888, p. 331.
Sée (Germain): Antipyrine contre les douleurs, Ther. Monath. 1887, p. 238.
Seeligman: Antipyrin z. Linderung d. Geburtswehen, Th. Mon. 1890, p. 56.
Snijers: *voy. Antithermiques analgésiques en général.*
Sonneberger: Die specifische Behandl. d. Keuchhustens mit Antipyrin, 1889.
Strisover: Eine neue Behandl d. Gallenst.-Kolik, Allg. med. Centrz. 1892, p.55.
Stühlinger: *voy. Antithermiques analgésiques en général.*
Tappeiner: Ueb. die pharmak. Wirk. d. Phenyldimethylpyrazolsulfosäure u. die diuret. Wirk. d. Antipyrins, Arch. f. exp. Path, **30**, p. 24.
Tennisen (Ryan): Antipyrine comme antigalactogogue, Nouv. rem. 1891, p. 76; Brit. med. Journ. 1890, p 955.
Thompson Albuminurie due à l'antipyrine, Nouv. rem. 1891, p. 516.
Tuczek: Antipyrin-Epilepsie, Berl. kl. Woch. 1889, n°. 17.
Umbach: Ueb, d. Einfluss d. Antipyrins auf die Stickstoff-Ausscheidung, Arch. f. exp. Path. **21**, p. 161.
Ungar: Centralbltt. f. kl. Med. 1886, Dict. de thérap. de Dujardin-Beaumetz, Supplt. p. 31.
Vigneron: L'antipyrine comme analgésique vésical, Nouv. rem, 1894, p. 394; Therap. Leist. 1894, p. 58.
Wagner (C. E.): Centr. f. Chirurgie 1891, p. 216.
Watkins: The Lancet 1889, 2 Nov. p. 903.
Wechselmann: Ueb. Antipyrin-Exantheme, Allg. med. Centr.-ztg. 1899, p, 58.
Wendelschmidt: Ueb. d. Wirk. der Antip. bei d. Menstrual-Kolik, Ther. Monatsh. 1888, p. 386.
West: Antipyrine dans l'épistaxis. Annuaire de thérap, 1893, p. 33.
Wicherkiewich, Ausserl. Anwend. d. Antipyrins, Allg. Wien med. Zeit. 1892, p. 23, 35.
Wright: Antipyrine contre la contraction tétanique de l'utérus, Nouv. remèd. 1891, p. 100.
Amygdalate d' antipyrine, voy. Tussol.
Apocynum cannabinum, Apocynine.
Amore (L. d'): Sull azione biologica dell' apocinina, Progresso medico, April 1894.
Gvordinsky, Contribut. à l'act. thérap. de l'extrait fluide d'apocynum cannabinum en cas de lésion de l'appareil circulatoire, Nouv. rem. 1897, p. 573.
Woodhull (Alfred A.): Sull' azione diuretica dell' apocynum cannabinum, Policl. med. Suppto. IV, p. 797, Brit. med. Journ. 1898, n°. 11.
Arseniate, arsenite de cuivre.
Kruge: Arsenite de cuivre contre le catharrhe gastrique aigu infectieux des petits enfants, Nouv. rem. 1897, p. 574.
Schulz: D. med. Woch. 1890 n°. 19.
Arseniate de fer.
Baron: Emploi de l'arseniate de fer, Paris, Adrien Delahaye.
Arsenic, voy. acide arsenieux et Eaux minérales.
Arsenic Hydrogéné Hydrogéné arsénic.
Borne: Un cas d'intoxication par l'hydrogène arsénié, Rev. intern. de bibl. med. 1893, p. 304.
Gulewitch: Ein Fall v. Vergifting mit Arsenikwosserstoff, Zeitsch. f. phys. Chemie **24**, p. 511
Lucas: De l'empoisonnement par l'hydrogène arsénié, Nouv. rem. 1896, p. 180
Mann (J. Dixon) and Cleg (J. Cray): On the toxic action of arseniated hydrogen illustrated by five cases, Husemann's Jhrb. 1895, p. 341.

Schuckhardt: Ein Fall v. Arsenikwasserstoff-Vergiftung, Münch. med. Woch, 1891.
Storch: Hospitals Tidende 9, p. 1203.
Artichauts, voy. Cynara scolymus.
Asa foetida.
Polasch: Ueb. die Asa foetida, Pharm. Centr. 1897, p. 401.
Tarazza (G.): Asa foet. gegen habit. Abortus, Berl. kl. W. 1892, p. 92.
Warmann: Asa foet. i. d. geburtshüflichen und gynaekol. Praxis, Ther. Mon. 1895, p. 18.
Asparagine mercurique, voy. *alanine mercurique.*
Aspidosamine, — spermine, — Spermatine, v. Ec. de québracho.
Aspirine, voy. *acide éthylsalicylique.*
Atropine, voy. *fles de belladone.*
Atroscine, voy. *Tropéines.*

B.

Baume de Pérou.
Bräutigam und Nowack: Ueb. die antibacilläre Kraft d. Perubalsems Ther. Monatsh. 1889, p. 422; Erregt Perubalsum Nephritis? Ther. Monatsh, 1890, p. 411.
Burkhardt: Ueb. die Behandl. d. Kraetze mit Perubalsum, Charité Annalen 1865, p. 86.
Cantani: Farmacologia clinica, 2e Edizione, II p. 264.
Hensner: Beiträge zur Behandl. d. Hyperidrosis, D. med. Woch. 1895, n°. 45.
Jawinski: Ueb. die Resultate bei Anwend. d. Balsam. peruv. i. d. Behandl. d. Tuberkulose der angänglichen Gewebe, Ther. Mon. 1890, p. 195.
Klein: Ueber ein Schütz— und Deckmittel, Ther. Monatsh. 1897, p. 238.
Landerer (L.): Ueber die Behand. tuberculöser Processe, Ther. Monatsh. 1885, p. 575; 1889, p. 175; 1890, p. 88; Die Behandl. d. Tubercul. mit Zimmtsäure, Leipzig 1898.
Lohaus: Intoxication durch Perubalsam, Berl. kl. Woch. 1892, 8 Febr.
Meyerstein: Ueb. die Behandl. d. Krätze mit Bals. peruv., Zeitschr. f. prakt. Heilk. 1865, p. 588.
Michelsen (F. J.): Behandeling der scabies, Diss. Utrecht 1877.
Pastau (v.): Zur Behandl. d. Krätze, Berl. kl. Woch. 1865, p. 416.
Rosenbach: Perubalsam bei d. Ozaenabehandlung, D. med. Woch. 1889 n°. 6; Perubalsam gegen Pediculi und Scabies, Ther. Mon. 1890, p. 649.
Rosenberg: Therapie d. Leukoplakia oris, D. med. W. 1891; Pollatschek s Ther. Leist. i. 1891, p. 128.
Saalfeld: Lokale Behandl. d. Lupus mit Perubalsam, Th. Monatsh. 1890, p. 43.
Schmey: Z. Behandl. d. Tuberkulose: Perucognac, Ther. Monatsh. 1895, p. 244; D. med. Zeitung 1898, 6 Jan.
Schnitzler: Emploi du baume de Pérou dans les maladies des voies aériennes, Nouv. rem. 1890, p. 13.
Schottin (W.): Therapie d. Lungenphthise mit Perubalsam und Zimmtsäure, Münch. med. Woch. 1893, n°. 41 und 42.
Szohner: Inhalations du baume de Pérou dans la phtisie pulmonaire, Nouv. remèdes 1890, d. 446.
Trousseau: voy. Cantani l.c.
Vanossy: Zur Therapie d. Lokaltuberculose mit Perubalsum, Ther. Monatsh. 1889, p. 421.
Walsem (A. J. v.): De huidziekten, enz. Diss. 1888, p. 15.
Basicine (Quinine-cafeine).
Goldmann: Basicin, Dr. Kreidmann's Chinin-coffeïnpraeparat. Kl. Ther. Woch., Wien 1900, n°. 35.
Kreidmann: Basicin, Deutsche med. Woch. 1900, n°. 12.
Baume de Copahu.
Anderson (Mc Call.): Die Behandl. d. Psoriasis in Schottland, Allg. med. Centralztg. 1892 n°. 79.
Georgsniewsky: Le copahu dans la cirrhose dn foie, Mercr. médic. 1892, p. 495, Nouv. remèd. 1891, p. 266
Hardy, voy. Dujardin-Beaumetz: Dict. de Thér., II, p. 93 (1885—1889).
Deller (L. F.): Sur les réactions permettant de déceler le baume de gurgun dans le baume de copahu, Nouv. remèd. 1895, p. 522.

Lewin (L.): Die Nebenwirk. d. Arzneimittel, 1893 p. 646—650.
Nobel (C. le): Over eene nieuwe koolwaterstofreactie, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1884 p. 51; Centrlb. f. med. Wiss. 1894 p. 17.
Piso (G.): Historia naturalis Brasiliae 1658, Lib. IV, p. 118—119.
Quincke: Ueb. das Verhalten des Harns nach Gebrauch v. Copaivabalsam, Arch. f. exp. Pathol. **17**, p. 273.
Schimmel: Tabell. aeth. Oele, p. 14 u. 15 in Schimmels Berichte, April 1897.
Sequeira: Pemphigus and Copaiva, British med. Journ. 1894, 17 Nov.
Stockman (R.): Report on the excretions of balsams in the urine, Brit. med. Journ. 1890, 14 June
Svietorikhine: Sur l'action diurétique du baume de copahu, Nouv. rem. 1893, p. 11.
Zeehuisen (H.): Ueb. die Bedeutung d. Verdünnung des Harns, Zeitschr, f. klin. Med. **27**, p. 180.

Baume de Gurgun.
Dougall: Report on the treatment of leprosy with gurgunoil, Indian med. Gazette 1874, p. 127.
Hilson: Rep. on the tr. of leprosy with gurgunoil in the Agra Leper Asylum, Indian Annals Med. Soc. 1877, p. 237.
Murrell (W.): Gurgunoil as an expectorant, Lancet 1890, 3 Mei; Nouv. remèdes 1890, p. 375.
Waring: Bazar medicines and common medical plants of India, London 1883, p. 69.

Bééberine.
Dujardin-Beaumetz: Dict. de Thérapeutique I. p. 456.

Benzoate de soude. Acide benzoique.
Mörner: Eine Vergiftung d. Natriumbenzoat, Centrlb. f. med. Wiss. 1888, p. 545.
Senator: Ueb. die Wirk. der Benzoes bei d. rheumat. Polyarthritis, Ztsch. f. kl. Med. 1. p. 243.

Bichromate de potasse.
Hunt: Le bichromate de potasse comme expectorant, Ann. de ther. 1894, p. 351.

Bois de Sassafras.
Hefter (A): Zur Pharmakalogie d. Safrolgrappe, Archiv f. exp. Path. 35, p. 342.
Hill (Ch.): The common sassafras, a potent drug and a dangerous narcotic, Transact. med. and chir. faculty, Maryland 1884.
Schimmel: Tabelle aetherischer Oele p. 43 in Berichte v. Schimmel & Cie. April 1897.

Boldoa fragans, Boldine.
Chapoteaut (T.): Ueber ein Glycosid. aus Boldo, Koberts Jahresb. über Pharmakotherapie, 1884, p. 242.
Dujardin-Beaumetz et Verne: Étude sur le boldo, Bullet. génér. de thérapeutique 1876, p. 165, 219.
Laborde et Quinquad: Act. physiol. d'un glucoside du boldo sur le sang, la respiration, etc. Bull. de la Société de Biologie, 2 Mai 1885.
Parcoletti (S.): Sull' azione della boldina, Therapia moderna 1891, p. 169. Voy. aussi Revue des Alcaloïdes 1896, p. 1680.

Bouleau voy. feuilles de Bouleau.

Bromaline, Bromethylformine, Bromethylhexatétrylamine.
Bardet (J.): Recherches sur l'act. thérap. de quelques dérivés du formol, bromethyl-formine, Nouv. rem. 1894, p. 171.
Kollanti: Uber d. Bromalin, Ther. d. Gegenwart 1901, Maart.
Laquer: De la bromethylformine, Nouv. remèd. 1895, p. 32.
Merck (E.): Jahresb, über 1894, p. 47.

Bromamide. Bromanilide.
Caillé: Brit. med. Journ. 1892, 20 Febr.
Fischedicke et Kockling: Sur le bromamide, Nouv. rem. 1892, p. 382.

Brom-eigon.
Dittrich: Ueber Eigonen, Ph. Centrh. 1898, p. 667.
Goldmann: Bromeigon u. Iodeig. als Streupulv, Ph. Centrh. 1901, p. 267.
Saalfeld (E): Ueber Bromeigonen, Ther. Mon. 1901, p. 76.
Schürmayer: Ueber Eigone, Ph. Centralb. 1898, p. 827.

Tischer u. Beddies: Ueb. die therap. Verwend. d. Brom-Eiweiss-Verbindungen, Allg. med. Centralz. 1899, n°. 65.

Brome et bromures.

Biernacki (E.): Ueb. die Eigensch. d. Antiseptika, die Alkoh.-Gähr zu beschleunigen, u. s. w. Pflüg. Archiv **49**, p. 119.

Binz (C.): Beitr. z. pharmakol. Wirk. d. Halogene, Arch. f. exp. Pathol. **34**, p. 184.

Bokorny (Th.): Vergleich. Stud. üb. die Giftwirk. versch. chem. Subst. bei Algen, Pflügers Archiv **64**, p. 273.

Buchner (O.): Retention v. Bromsalze im thier. Org., Diss. Würzburg 1898 Jahrb. f. Thierchem. 1900, p. 102.

Fessel: Ueb. d. Verhalten des Broms im Thierkörper, M. med. Woch., 1899, p. 1270; Jhrb. f. Thierch. 1899, p. 136.

Grützner (P.): Ueb. chem. Reiz. mot. Nerven, Pflüg. Archiv **53**, p. 115, 117; Ueb. chem. Reiz. sensibler Nerven, Pfl. Archiv **58**, p. 78.

Kunkel: Ueb. Bromretent. im Organismus bei Darreich. v. Bromalkalien, Jahrb. f. Thierch. 1898, p. 593.

Laubenheimer u. Flechsig: Neurol. Centralblatt 1897, p. 583.

Lowald (A.): Ueb. die psychische Wirk. d. Broms, Diss. Leipzig, 1895.

Monnikendam (S.): Over splitsing v. iodium- en bromiumverbind. in het dierlijk lichaam, Diss. Amsterdam 1886.

Nencki u. Schoumow-Simanowski: Studien über das Cl und die Halogene, Arch. f. exp. Path. **34**, p. 313.

Pflaumer: Geb. Wirk. und Schicksal des bromwasserstoffsäuren Glutenpeptons im thierischen u. menschlichen Organism., Jahrb. f. Thierchemie 1896, p. 605.

Rosenthal (W.): Versuche üb. d. Vertheil. des Br. im Thierkörper nach Eingabe v. Brom-verbindungen, Zeitsch. f. physiol. Chemie **22**, p. 227.

Schulz (H): Ueb. Hefegifte, Pfl. Archiv **42**, p. 522.

Steinauer: Ueb. die Abspalt. v. Br. aus gebrauchten aromat. Verbind., Zeitsch. f. phys. Chemie **5**, p. 211, Virchow's Archiv **59**, p. 110.

Zeller: Ueb. die Schicks. d. Iodof. und Chlorof. im Organism, Zeitschr. f. phys. Chemie **8**, p. 73.

Brométhylène, Ethylène bromé.

Donath (J.): Aethylen bromat, ein neues Mittel gegen Epilepsie, Th. Monat. 1892, p. 335.

Bromhydrate de quinine, voy. sels de quinine.

Bromidia.

Cabanès: Sur le bromidia, Nouv. rem. 1895, p. 329.

........: Bromidia, Compt. rend. d. méd. Hongr., Juillet 1899.

Bromipine.

Dornblüth: Ueber Bromipin, Ther. Leist. 1899, p. 38.

Hesse (L.): Ueb. Bromipin u. seine therap. Bedeut., Allg. med. Centralz. 1900, p. 21

Hulot: Die Terpentinverbind. d. Iods. und Broms., Presse méd. 1900, n°. 6, Ther. Monatsh. 1901, p. 563.

Lorenz: Zur Behandl. d. Epilepsie mit Bromipin, W. kl. Woch. 1901, n°. 44.

Schulze (F): Behandl. d. Epilepsie mit Bromipin, Diss. Göttingen, 1900; Berl. kl. Woch. 1900, n°. 5.

Wulff: Le mal de mer et la bromipine. Nouv. rem. 1900, p. 107.

Zimmerman: Ueb. Bromipin, Ther. Monatsh. 1901, p. 144.

Bromocolle.

Brat: Bromocoll, ein neues Brompraep., Therap. Monatsh 1901, p. 186.

Friedländer: Ueb. Bromocoll, Ther. Monatsb. 1901, p. 188.

Marx (M): Ueber ein neues Brompraep., D. med. Woch. 1901, n°. 23.

Reich u. Ehrke: Bromocoll ein neues Brommittel i. d. Behandl. d. Epilepsie, Ther. Mon. 1902, p. 169.

Bromofenchone.

Bonanni: L'azione fisiologica del bromfenchone, Archivio di farmacologia. sper. e scienz. affines **1**, p. 1.

Bromoforme.

Bardet (G.): Considérat., pratiques sur quelques nouvelles drogues, Nouv. rem. 1897, p. 72; L'eau bromoformée et son emploi en thérap. ibid. 1898, p. 384; De l'intoxicat. par le bromoforme, ibid. p. 511.

Binz (C.): Die Unwandl. d. Bromoforms im Warmbluter, Arch. f. exp. Path. **28**, p. 201.

Bommel (v.): Ein Fall v. Bromoform-Vergiftung, Ther. Mon. 1896, p. 520

Börger: Ein Beitr. zur Casuist. der Bromoform-Vergift., C. f, m. W. 1897, p. 281.
Burton Fanning: Univ. med. Journ. 1893, p. 306; Nouv. rem. 1893, p. 31.
Cassel: Zur Behandl. d. Keuchhustens mit Bromoform, D. m. W. 1892. n°. 5.
Cohn (M.): Anmerk. zur Behandl. des Keuchh. mit Bromof., Th Mon.; 1899, p. 28.
Cygan: Ein Fall von Bromoform-Vergiftung, Ther. Mon. 1897, p. 234.
Fiertz (O.): Ueb. die Behandl. d. Keuchhustens mit Bromoform, Ther. Mon. 1895, p. 626.
Gay: Bromoform mit Chloroform, Ther. Mon. 1898, p. 239.
Löwenthal (H.): Kurze Mitth. über die Wirk. des Bromof. bei Keuchhusten, Ther. Monatsh. 1890, p. 358.
Marfau: Note sur le traitement de la coqueluche et en particul. sur l'emploi du bromoforme, Ctb. f. med. Wiss. 1897, p. 347.
Monnikendam (S.): Over splitsing, enz. Diss. Amsterdam, p. 83.
Muller (J.): Ein Fall von Bromoform-Exanthem, Ther. Mon. 1896, p. 520.
Neumann: Bromoform beim Keuchhusten, Ther. Mon. 1890, p. 321.
Nolden: Zwei Fälle v. Bromoform-Vergift. Ther. Mon. 1892, p. 263.
Pannwitz: Ein Fall. von Bromoform-Vergiftung, Ther. Mon. 1892, p. 59.
Reinecke; Zur Casuistik d. Bromoform-Vergiftung, Ther. Mon. 1898, p. 404.
Resch: Ein Fall von Bromoform-Vergift., Ther. Mon. 1898, p. 527.
Richaud: Sur la recherche et le dosage du bromoforme en toxicologie, Nouv. remèdes 1899, p. 326.
Sachs (E.): Ein Fall von Bromoform-Vergift., Ther. Monatsh. 1890, p. 641.
Schilling: Zur Keuchhust-Behandl., Ther. Monatsh. 1889, p. 470.
Schippers: Over de behandel. van kinkhoest met bromoform, Ned. Tijds v. Gen. 1891, II, p. 375.
Schlieper (P.): Beitr. zur Casuistik v. Bromoform-Vergift. nebst Bemerk. üb. d. ther. Werth des Bromoform, Ther. Mon. 1894, p. 642.
Solis Cohen: Bromoform zu örtlichen Anwend., Ther. Mon. 1891. p 598
Steinaur: Ueb. die Abspalt. v. Brom., Ztsch. f. phys. Chem, **5**, p. 241.
Stepp: D. med. Woch. 1887, n°. 44; Bromoform ein Mittel gegen Keuchhusten, D. med. Woch. 1899, n°. 31.
Stokes (C.): Zwei Fälle von Bromof.-Vergift., Ther. Mon. 1900, p. 563.
Stoss (M.): Behandl. d. Keuchhustens mit Bromof., Ther. Mon. 1895, p. 32.
Valle v. Aldebalde: Nouv. contribut. à l'act. du bromoforme contre la toux, Nouv. rem. 1896, p. 526.
Zeller: Ueb. das Schicksal etc., Ztsch. f. physiol. Chem. **8**, p. 73.

Bromoléine.
Coronedi e Marchetto: Bulla bromolëina, Notizie chimiche, biologiche e terapentiche, Ann. di farmacologia 1900, p. 68. Husemann's Jahresb. 1900, p. 382.

Bromotannin.
....Zur Darstelling v. fast geschmacklosen Bromtannin-Verbind., Phrm. Ctrb. 1902, p. 8.

Bromure d'ammonium, voy. *Bromure de potassium et brome.*
Chittenden and Culbert: Einfluss des Brk. u. d. Br. Amm. auf den Stoffwechsel, Jhrb. f. Thierheilk. 1885, p. 404.
Nath: Bromure d'ammoniaque contre le tétanos, Nouv. rem 1894, p. 360.
Pott: Die Behandl. d. Epilepsie mit combin. Anwend. v. Antipyrin u. Brom-Ammon., Ther. Leist. 1891, p. 66.

Bromure d'or.
Walling: Contribution à l'act. thérap. du bromure d'or, Nouv. rem. 1895, p. 298—299.

Bromure de camphre, voy. *camphre monobromé.*

Bromure de lithium, voy. aussi Bromures et Sels de lithium.
Levy Franckel: Essai sur l'act. phys. et thér. du bromure de lithium, Thèse, Paris 1874.
Mitchell (Weir): Americ. Journal med. Sciences 1870, Oct.
Poliakoff: Bromlithium bei Nephritis, Ther. Leist. 1895, p. 242.

Bromure de potassium.
Albertoni: Unters. über die Wirk. einiger Arzneimittel auf die Erregbarkeit d. Gehirns, Arch. f. exp. Path. 15, p. 251
Amburger: Zur Kritik d. schlafmachenden Wirkung des Bromkal., Dissert. Dorpat, 1872.
Bill: Journ. chem. Society, London I, p. 731.

Bimsenstein: Sur un cas de bromisme chez un jeune enfant, Bull. génér. de thér. 1892, 15 Sept.
Binz (C.): Nark. Wirk. von Io. Br. und Cl., Arch. f. exp. Path. 13, p. 138.
Brunton: The Practionner, 1893.
Bunge (G.): Ueb. die Bedeut. des Kochsalzes und das Verh. d. Kalisalze im menschlich. Organismus, Zeitsch. f. Biol. 9, p. 104—143.
Butlin: Fall von acut. traum. Tetanus erfolgreich behandelt mit grossen Dosen Salicin und Brka., Ther. Mon. 1888, p. 83.
Césare (de): Sur le traitement de l'épilepsie proposée par Bekteref, Nouv. rem. 1897, p. 704.
Chittenden and Culbert: Einflusz der Ka. und Amm.-Bromide auf den Stoffwechsel, Jhrb. f. Thierchemie 1885, p. 404.
Cyx: Therap. Monatsh. 1896, p. 181.
Doolen: Bromure de pot. contre la coqueluche, Nouv. rem 1899, p. 34.
Doyon: Ueb Anhäufung von Brka. im Organism. nach längeren Gebrauch, Ther. Monatsh. 1889, p. 420.
Ernst: Retardir. Einfl. von Brk. und BrNa. auf die Menstruat. Periode, Ther. Monatsh. 1889, p. 420.
Ernst: Retardir. Einfl. von BrK. und BrNa. auf die Menstruat. Periode, Ther. Mon. 1890, p. 55.
Eulenburg u. Guttmann: Ueb. die physiol. Wirk. des BrK., Virchow's Archiv 40, p. 1 (1867).
Félizet: Ueb. d. Heil. d. Diabet. mellit., Jhrb. f. Thierchemie 1882, p. 86.
Féré (Ch.): Iconographie de la Salpétrière III; Berl. kl. Woch. 1822, p. 92; De la bromuration continue, Revue de médec. 1825, p. 267; Einfluss d. Injekt. v. Brk u. BrSr auf die Entwickl. d. Hühnereis, Jhrb. f. Thierch. 1899, p. 499; Anhäufung v. Brk in den Geweben, Wien. med. Woch. 1892, n°. 4.
Flechsig: Nouv. contrib. au traitement de l'épilepsie par le bromure et l'opium, Nouv. reméd. 1897, p. 321.
Greenless: On poisoning by medicinal doses of bromide of potassium, Brit. med. Journ. 1893. Nov. 11.
Hare: Some of the untoward effects produced by bromides: delusions and maniacal excitements, Edinb. med. Journ. 1897, n°. 8 p. 189.
Hedin (S.): Ueb. die Permeabilität d. Blutkörperchen, Pflüg. Archiv 68, p. 259.
Hoskovec: Ueb. die Therapie der Epilepsie mit d. Flechsigschen Methode, Ctb. f. m. W. 1901, p. 574.
Huette (père): Rech. sur les prop. physiol. et thér. du brom. de potasse, Thèse 1850. Paris.
Huette: Etude thér. du bromure de potasse. Paris 1878.
Jacquet: Polymorph. Hautausschlag nach Bromgebrauch (BrKa), Ther. Mon. 1890, p. 56.
Köbner: Anwend. v. Io u. Brom-praeparaten per Rectum zu localen (regionären) und allgemeinen Heilzwecken, Ther. Mon. 1889, p. 489.
Kobryner (Mathilde): Etude exp. sur l'action cardiovasculaire des bromures alcalins, Thèse, Génève, 1901.
Kräpelin: Ueb. Schlaflosigkeit u. Schlafmittel, Wiener kl. Woch. 1889.
Kremer: Ueb. d. Einwirk. d. Narcot. auf den Raumsinn d. Haut, Pflüger's Archiv 33, p. 291.
Krosz: Ueb. die physiol. Wirk. d. BrKaliums, Arch. f. exp. Path. 6, p. 1.
Kulz (E.): Können v. d. Schleimhaut des Magens auch Bromide und Iodide zerlegt werden? Zeitsch. f. Biologie, 23, p. 460—474.
Locock, The Lancet, 1851, 1853.
Marandon de Montyel: Gaz. hebd. de méd. et de chirurgie, 1892, p. 35.
Mastborn: Ueb. rectale Medication, Allg. med. Centr.-zeit. 1895, n°. 33.
Meihuizen (S.): Ueb. d. Einfluss einiger Substanze auf die Reflex-erregbarkeit, Pflüger's Archiv 7, p. 200.
Mitchell (Weir): Ueb. die ungewöhnliche Wirkung d. Brpraeparate, Ther. Leistungen 1896, p. 59.
Monnikendam (S.): Over splitsing v. iodium en bromiumverbindingen in het dierlijk lichaam. Diss. Amst. 1886.
Muskens (L. J.): De behandeling der vallende ziekte, Ned. T. v. Gen. 1900, I, p. 411.
Norris (H. Selden): The influence of bromides in the prevention of iodium, Ctb. f. med. Wiss. 1885, p. 816.

Petit: Wie soll BrKa verordnet werden? Th. M. 1890, p. 424.
Pini: Bromoderma nodosum fungoïdes, Jhrb. d. Med. 1901, p. 423.
Putzeys: De l'influence de l'iodure et du bromure de pot. sur la digestion stomacale, Jhrb. f. Thierch. 1877, p. 270.
Rames: Étude sur les effets anesthésiques et thérap. du brom. de pot, Thèse, Paris, 1850.
Reich: Ueb. die Vergleich. einiger antipyr. Mittel mit einander, Ther. Leist. 1893. p. 22.
Richet et Toulouse: Effet d'une alimentation pauvre en chlorures sur le traitement de l'épilepsie par le bromure de sodium, Nouv. rem. 1900, p. 142.
Robin (A.): Die alternirende Behandl. d. Diabetes, Sem. méd. 1894.
Roux: Les effets de la demi-inanition chlorurée dans le traitement de l'épilepsie, Centr. f. med. Wiss. 1901, p. 414.
Rumpf (Th.): Bemerk. zu der Epilepsie-Behandl. nach Toulouse und Richet, Jahrb. d. Mediz. 1901, p. 118.
Samter: Berl. kl. Woch. 1889 n⁰. 15.
Sansonie Battistini: Kl. u. exp. Unters über die Einwirk. d. BrK, IoK auf die Magenverdauung, Jahrb. f. Thierchemie 1891, p. 231.
Schultz (B.): Einfluss des BrK auf den Stoffwechsel, Zeitsch. f. Biologie **19**, p. 301.
Struebing: Ueb. die Phosph. im Urin unter dem Einfluss excitirender und deprimirender Mittel, Arch f. exp. Path. **6**, p. 206.
Toulouse: Du sel dans l'alimentation des épileptiques, Gaz. des hôpit. 1900, 21 Juli, Ctb. f. m. W. 1902, p. 206.
Trousseau: De l'épilepsie, Gaz. des hôpitaux 1855.

Bromure de sodium. Voy aussi Bromures et Bromure de potassium.
Abadie: Z. Behandl. d. Glaucoma simplex, Ther. Leist. 1896, p. 159.
Blumenthal (A.): Ueb. d. Wirkg. chem verwandter Stoffe auf den Muskel, Pflüger's Archiv **62**, p. 520.
Galtier: Brom gegen Lyssa, Ther. Mon. 1887, p. 248.
Mattison: Eine moderne und humane Behandl. d. Morphinismus, Centr. f. m. W. 1893 n⁰. 21.
Pander: Die Veränd. d. centr. Nervensyst. bei chronischen Brom-, Cocain-, Nicotin- u. Antipyrin-Intoxic., Th. Mon. 1894, p. 43.
Pick: Behandl. v. Urämie, Ther. Leist. 1897, p 3.
Prunier: Essai des bromures officinaux, Nouv. rem. 1896, p. 252.
Sterling: Ueb. Contra-indicat. f. d. Gebrauch v. Bromsalze, Ther. Monatsh. 1896, p. 500.

Bromure de strontium, voy. aussi Brome, Bromure de potassium et sels de strontium.
Coronedi: Bromide of stront. in the treatment of vomiting, The Practitionner, Juli 1892.
Deny: Les bromures de strontium et de potassium dans l'épilepsie, Ann. d. thérap. 1892, p. 353.
Dongall: Nervöses Erbrechen, Ther. Mon. 1893, p. 288.
Gillespie: Le bromure et l'iodure de stront. contre la maladie de Basedow chez les enfants, Nouv. rem. 1898, p. 555.
Roche: Le bromure de str. dans le traitement de l'épilepsie, Nouv. remèdes 1899, p. 179.
Sée (G.): L'effet thérap. du bromure de stront., Arch. de méd. 1891, p. 749.

Bromure d'éthyle, voy. *Ether monobromique.*
Bromure d'or, de potasse et de lithium.
Voy. Bromures simples correspondants.
Bromure double de rubidium et d'ammonium.
Grühne (P.): Ueb. chem Reiz. motor. Nerven, Pfl. Archiv **53**, p. 120.
Laufenauer: Ein neues Antiepilepticum, Heitler's Zeitsch. 1890, n⁰. 2.
Brucine, voy *noix vomique.*
Bulbe de Scille, Scille, Scillaïne, Scillamarine, Scillapicrine, Scillitoxine, etc.
Jammerstad: Ueb. das Scillaïn, Arch. f. exp. Pathol. **11**, p, 22.
König (Ad.): Einige Unters. über die Wirkungsart des Extract. Scillae, Scillitins, etc., Diss. Göttingen. 1875.
Plugge (C.): Vergiftiging door Scilla, Ned. Tijdsch. v. Gen. 1886, II, p. 373.
Pouchet (G.): Scille et saponaires, Etude pharmacologique, Bull. géner. de thérap. 1898, p. 192.
Truman: Cases of poisoning bij Scilla, Lancet 1886. p. 130, p. 347.

Fischer (E.) und Lorenz: Die Synthese des Coffeins, Ph. Centralh. 1895, p. 507; Ueb. die Constit. des Coffeins, Xanthins u. s. w., Natw. Rundschau 1897, p. 304.
Guérin: Kaffee bei incarcerirten Hernien u. Darm-occlusion, Ther. Leist. 1895, p. 167.
Hedbom: Einwirkung verschied. Stoffe auf das isolirte Säugethierherz, Skand. Arch. f. Phys. 8, p. 185.
Heubel (E.): Die Wiederbelebung des Herzens nach Herz-muskelstarre, Pflüger's Arch. 45, p. 533.
Huchard (H.): Maladies du coeur et des vaisseaux, Paris 1889.
Jaccoud: Leçons de clinique médicale, 3e Edit. 1874, I, p. 212.
Kunkel: Ueber eine Grundwirkung v. Giften auf die quergestreifte Muskelsubstanz, Pflüger's Archiv. 36, p. 361.
Langendorff: Z. Kenntnis der Muskelstarre, Pflügers Archiv. 55, p. 486.
Langgaard: Zur diuretischen Wirk. des Coffeins, Ctb. f. med. Wiss. 1886, p. 513.
Lépine (R.): Lyon médical 1882, n⁰. 9.
Mulder (G. J.): Archiv. f. Pharmacie 1898 p. 77; verg. Fluckiger, Pharmakognosie, 1891, p. 647.
Munk (I): Z. Lehre v. d. Harnsekretion, Ctb. f. med. W. 1886, p. 481.
Neumann: Ueb. Funktions-Verschiedenh. funkt. versch. Muskelgruppen, Pflügers Archiv. 55. p.
Parisot: Etude phys. sur l'action de la caféine, Revue de médecine 1890, p. 1041.
Pawinski (J.): Ueb. die Anwendung des Coffeins bei Herz- und Nieren-Krankheiten, Zeitsch. f. klin. Med. 23, p. 494.
Petrescu: Sur l'action hypercinétique de la caféine à hautes doses, Verhandl. d. Xen Internat. Congr. zu Berlin, Bd. II Abth. 4, p. 5.
Pirocchi (J.): L'azione degli ipnotici associati ai diuretici sulla funzione renale, Policlinico medico 7, p. 51.
Pouchet: Action de la caféine et des caféiques sur la nutrition. Bull. gén. de thér. 1898, p. 753.
Protoponow: Beiträge z. Anatomie u. Physiologie d. Ureteren, Pflüg. Archiv. 66, p. 10.
Riegel (F.): Coffein bei Herzkrankheiten, Wiesbaden 1884.
Rost: Ueber die Ausscheid. d. Coffeins und Theobromins im Harn, Arch. f. exp. Path. 36, p. 56.
Sackur: Ueber die tödliche Wirkung d. durch Coffeïn erzeugte Muskelstarre, Virchow's Archiv. 141, p. 479.
Schröder (W. v.): Ueber die diuretische Wirk. des Coffeïns, Arch. f. exp. Path. 32, p. 39; Ueber die diuretische Wirk des Coffeins und der zu derselben Gruppe gehörenden Substanzen, ibid. 24, p. 85.
Schulz-Schultzenstein: Versuche über den Einfluss v. Coffee und Thee-Abk. auf die künstliche Verdauung, Ztsch. f. phys. Chem. 18, p. 131.
Schütz: Ueber die Einwirk. von Arzneistoffen auf den Magen, Arch. f. exp. Path. 21, 342.
Sée (G.) et Lapicque: Action de la caféine sur les fonctions motrices et respiratoires, à l'état d'inanition, Bull. gén. de thérap. 1890.
Sévestre: Die Herzschwäche der Kinder bei Infections-Krankh., Wiener med. Woch. 1896, n⁰. 15; Therap. Leistungen 1896, p. 174.
Siegert: Ueber die diuretische Wirk. der Salicylsäure und des Coffeïns, Münch. med. Woch. 1897, p. 528.
Smit (C. Th.): Klinische onderzoekingen over de werking van coffeïne op het hart, Diss. Amsterdam 1885.
Sobieranski: Ueber die Function etc., comp. *Diurétiques*.
Spiero: Ueber Diurese, comp. *Diurétiques*; Die Wirk. artific. Bluteindickung auf Harnabsonderung u. s. w., Arch. exp. Path. 41, p. 148.
Swinger: Bull. gén. de thérap. 1839, p. 144 comp. Dujardin-Beaumetz, Dict. de thér. I, p. 630, 2e Edit.
Tchirwinski: Beobacht über die Wirk. einiger pharmakol. Mittel auf die Lymphabsonderung, Arch. f. exp. Pathol. 33, p. 160.
Vinci: Azione della cafeina sulla pressione sanguigna, Palermo 1895.
Zenetz: Dangers de l'emploi thérapeutique de la caféine, Semaine médicale 1899; Nouv. remèdes 1899, p. 238, 456; 1900, p. 433.

Caféinosulfonate de soude (*Nasrol, Symphorol*).
Heinz und Liebknecht: Coffeinsulfosäure ein neues Diureticum, Berl. kl. w. 1893, p. 1059.
Jacoby (C.): Ueber künstlichen Nierendiabetes, Arch. exp. Path. 35, p. 213
Calabar, voy *Fève de Calabar*.
Calomel, voy *Chlorure mercureux*.
Cannabis indica.
Bibria (E. v.): Die nark. Genussmittel und der Mensch, 1855, Haschisch p. 265—297.
Marshall (C. R.): A contribution to the pharmacology of cannabis indica, Journ. am. med. assoc, 16 Oct. 1898.
Mattison (J. B.): Sur l'act. analgésique et hypnotique du chanvre indien, Nouv. rem. 1892, p. 23.
Prentiss: Vergift. d. Cannabis indica, Ther. Mon. 1892, p. 322.
Prior: Ueb. die neueren Cannabispraeparate, Münch. med. W. 1888, n°. 33.
Pusinelli: Cannabinon-Vergift, D. med. W. 1886 n°. 46.
Vignolo: Rev. d. trav. italiens par U. Mosso, 1896 p. 23—24.
Waring (E. J.): Bazar medicines in India, London 1883, Indian heup or Gunjah in tetanus, p. 240—241.
Windscheid: Ein Fall v. Cannabin.Vergift, Th. M. 1893, p. 477.
Wood (H. C.): Therap.. its Principle and Practice, Philadelph. 1801, p. 200—205.
Camphorol. voy. Oxycamphre
Camphoroxol, voy. Nouv. rem. 1898, p. 412.
Camphre.
Alexander: Ueb. subkut. Injekt. von Ol. camphor., M. med. W. 1898 n°. 49.
Berkholtz: Ein Fall v. Kamphervergiftung, Petersb. med. W. 1897, p. 51; Husemann's Jahresb. üb. 1897, p. 393.
Binz (C.): Ueb, einige Wirkungen aeth. Oele, Arch. f. exp. Path. 5, 8 p. 53, 54.
Blyth (A. W.): Poisons, Londen, 1884 p. 120, 121.
Brothers: Ein Fall v. Camphervergiftung, Ther. Mon. 1888, p. 349.
Burrio: Altér. prod. au moyen de l'empoisonnement avec le camphre sur la fibre muscul. striée d'anim. jeunes, Rev. d. trav. ital. en 1897, p. 40.
Cantani (A.): Manuale di farmacologia clinica, 1887 II p. 176—177.
Craig (M.): Case of camphor poisoning, Brit. med. Journ. 1895, 14 Sept.
Dauchez: Ueb. d. Anwendungen v. C. i. d. Kinderpraxis, Therap. Leistungen 1896, p. 62.
Gotllieb (R.): Die Wirk. d. Camphers auf d. Ruckenm. d. Warmblüter, Arch. f. exp. Path. 30, p. 31.
Guillebeau u. Luchsinger: Fortgesetzte Stud. am Rückenmk., Pfl. Arch. f. Phys. 28, p. 70—71.
Herrgott: Le camphre comme médicament antigalactogogue, Nouv. remèd. 1897, p. 406.
Heubner: Archiv d. Heilk. 1870, p. 334.
Hirt (E.): Ueb. d. numer. Verhältn. zwischen d. weissen u. d. rothen Blutzellen, Müller's Archiv, 1856, p. 174.
Huchard et Miller (F.): Injekt. v. Kampheröl bei Phthise, Ther. Leist. 1892, p. 251.
Husemann: Antag. u. antidot. Studien, Arch. f. exp. Path. 6 p. 429.
Lewin: Ueb. die Pharmakol. d. Camphergruppe, Arch. f. exp. Path. 27 p. 226.
Mac Leod (J. M. H.): Poisoning by camphora, Ctb. f. m. Wiss. 1896, p. 847.
Marx: Lehre v. d. Giften I, p. 119, Götting. 1827.
Nikolski (W.): Die Wirk. d. Camphers auf den thier. Organism., Jhrb. f. Anat. u. Physiol. 1877, Abth. Physiol. p. 217.
Paltauf, voy Schlesinger, Katalept. Todtenstarre, Jhrb. d. Med. 1896, p. 617.
Pellacanni: Zur Pharmakologie d. Campher-Gruppe, Arch. f. exp. Pathologie 17 p. 369.
Perkins en Thorpe: Eine Synthese d. Camphoronsäure, Natw. Rundschau 1897, p. 339.
Petruschky: Inhalat. v. Kampher-Aether, Therap. Leist. 1893, p. 305.
Purkinje: Neue Bresl. Samml. I, p. 428, voy. Oesterlen, Handbuch der Heilmittel 1851, p. 464.
Rimini: Ricerche fysiol. sugli isomeri della canfora e loro derivati principali, fenchone e verbenone, Boll. dell' acc. R. m. di Roma 26, p. 577.
Rumpf: Unter. üb. die Wärme-Regul. i. d. Narkose Pflügers Archiv 33, p. 553.

Schilling: Ueb. subkut. Campher-Injektionen. Therap. Leist. 1895. p. 70.
Schmidt: Ueb. neuere Unters. i. d. Campher-Reihe, Ph. Centrh. 1898, p. 343.
Sézary et Harillon: Sur le traitement de la tuberc. pulm. par les inject. hypod. de l'huile camphrée, Nouv. rem. 1893, p. 224.
Spurgin: The camphor habit and its dangers, Brit. med. Journ. 1898, 9 Juli.
Steiff: Ueb. d. Beeinfluss. der Darmfäulniss d. Arzneimittel, Ztsch. f. klin. Med. 16. p. 324.
Tidcombe (F.): Severe symptoms follow. the administr. of a small quantity of camph. oil, Lancet 1897. p. 11.
Wiedemann (C.): Beitr. z. Pharmakologie des Camphers, Arch. f. exp. Path. 6. p. 216.

Camphre monobromé (*bromure de camphre*).
Bourneville: Le Progrès medical 1874, n⁰. 25, 26, 31.
Deneffe: Bromure de camphre, Presse médic. belge 1871, p. 405.
Harnack u. Witkowski: Physostigmin und Calabarin, Arch. f. exp. Path. 5, p. 429.
Lawson: Practitionner 1874, p. 324; 1875, April.
Monnikendam (S): Over de splitsing v. iodium- en bromiumverbind. in het dierl. organisme, Diss. 1886, Amsterdam.
Pathault· Le bromure de camphre (camphre monobromé), Paris, Delahaye 1876.
Pellacani l. c. Arch. f. exp. Path. 17, p. 385.
Peters (R.): Exp. Beitr. z. Pharmkdyn. d. Monobromkamfers, Diss. Dorpat 1880.
Rosenthal (M.): Ueb. Bromcampher-Vergift., Wien. m. Blätter 1881, p. 1353.
Trjasbot: voy. Pathault l.c. p. 15.
Wertheim-Salomonson: Epilept. aanv. na het gebruik van camphora monobromata, Ned. Tijdsch. v. Geneesk. 1900, II p. 515.
Wood (H. C.): Therapeutics, 5th Edit., 1891, p. 122.

Camphre-Pyrazolon.
Cautzler: Sur la préparation et la constitution du camphre-pyrazolon, Nouv. remde. 1892, p. 202.

Capsicum annuum.
Chéron, Jahrb. d. Med. 1882, p. 567.

Carbonate de lithine. Voy. sels de lithium.

Cardiotoniques (*en général*).
A. Traitement des affections cardiaques en général.
Basch (G. v.): Allgemeine Physiologie und Pathologie des Kreislaufs, Wien, 1892; id. Ueb. die Prinzipen d. Therapie der Herzkhten, W. med. Presse, 1890 n⁰. 2 etc.; id. Ueber Compensations-Störung, Diagnost. Lehrb. f. prakt. Aerzte, Wien 1892.
Beneke (F. W.): Zur Therapie des Gelenkrheumatismus und der ihm verbundenen Herzkrankheiten, Berlin 1872.
Blanc (L.): On cardiac affections of rheum. origin, treated at the thermal baths of Aix-les-Bains, London, Churchill 1887.
Brunton (T. Lauder): A. Textbook of Pharmacology, Therapeutics and Materia medica, London, Macmillan 1885, p. 288.
Dufraisse de Chassaigne: Mémoire sur le traitement et la guérison de l'endocardite chronique par les eaux thermales de Chaudes-aigues, Acad. de méd. 1851; Mémoire sur Bagnols-les-Bains, 1857.
Fraser (T. R.): Remedies employed in cardiac affections, and their indications, Edinb. med. Review, 1895 p. 865.
Groedel: Z. Behandlung Herzkranker, Berl. kl. Woch. 1880 n⁰. 22, id. 1883 n⁰. 25.
Heinemann (H. Newton): Die physikalische Behandlung chronischer Herzkrankheiten. D. med. Woch. 1896, n⁰. 33.
Heitler (M.): Ueb. die Wirk. therm. und mechan. Einflüsse auf den Tonus des Herz-Muskels, Centrb. f. Therapie 1894, p. 193.
Huchard (H.): Le traitement des maladies chroniques du coeur par la gymnastique et les eaux minérales, Revue de clinique et de thérapeutique, Juillet 1894.
Koranyi (A. v.): Physiol. u. klin. Unters. üb. den osmotischen Druck thierischer Flüssigkeiten, Ztsch. f. kl. med. 33, p. 1, 34, p. 1.
Lagrange: Les exercices du corps, Paris, 1892.
Lehr: Die nervöse Herzschwäche und ihre Behandlung, Wiesbaden, 1890.

Lorand (A.): Ueb. die manuelle Behandlung d. Herzkrankheiten, Wiener med. Presse 1895, n°. 40 en 41.
Oertel (M. J.): Therapie d. Kreislaufs-störungen, in Ziemmsen's Handb. d. allg. Therapie, Leipzig 1884.
Paul (C.): Comptes rendus du Congrès international de thérapeutique en 1889.
Pialot (A.): Traitement des maladies du coeur par l'hygiène et les agents physiques, Paris, Steinheil 1898.
Schott (Th.): Die Behandl. d. chronischen Herzkrankheiten, Vortrag in der balneol. Section d. Ges. f. Heilk. in Berlin, 1887 Berlin; id. id. Herzkrankheiten, in Eulenburgs Real Encyclopedie Wien, Urban u. Schwarzenberg; id. id. Zur acuten Ueberanstrengung des Herzens und deren Behandlung, Wiesbaden, 1898.
Sée (G.): Therapeutica fisiologica del cuore, Gazette medica di Roma 1893, p.505.
Seebohm: Die chronischen Herzkrankheiten in ihrem. Verhältniss zu den Kurmitteln Pyrmonts, Deutsche med. Woch. 1893, n°. 4.

B. Méthodes physiologiques en général.

Bandler (v.): Wirkung des elektrischen Stromes und von Herzgiften auf das Daphniën-Herz, Arch. f. exp. Path. **34**, p. 392.
Bock: Untersuch. über die Wirk. verschiedener Gifte auf das isolirte Säugethierherz, Arch. f. exp. Path. **41**, p. 158.
Cyon (E. v.): Methoden der physiologischen Experimente und Vivisectionen, mit Atlas, 1876.
Engelmann (Th. W.): Beobacht. und Versuche am suspendirten Herzen, Pflügers Archiv **59**, p. 309; Ueb. d. Ursprung der Herzbewegungen, id. **65**. p. 109 enz., enz.
Fischel Ueb. Tonusänderungen und die andere graphische an vier Abtheilungen des Säugethierherzens bei elektr. Reizung derselben zu ermittelnden Erscheinungen, Arch. f. exp. Path. **38**, p. 226; Ueber die Wirkung des elektrischen Stroms und van Herzgiften auf das Daphniënherz, Arch. f. exp. Path. **36**, p. 324.
Frank (O.): Zur Dynamik des Herz-muskels, Ztsch. f. Biologie **32**, p. 270.
Gaskell (W. H.): Proceedings of the internat. med. Congres in London 1881, Vol. I, p. 254—259. Kolckmann, London.
Grossmann: Ueb. die Aender. d. Herzarbeit dürch centrale Reizung von Nerven, Zeitsch. f. kl. Medicin **32**, p. 219, 501.
Hamel: Die Bedeutung des Pulses für den Blutstrom, Zeitsch. f. Biologie **25**, p. 474.
Knoll (Ph.): Ueb. die Wirk, des Herzvagus bei Thieren, Pflügers Archiv. **67**, p. 587; Ueber den Einfluss des Herzvagus auf die Zusammenziehung der Vena cava snper. bei Säugethieren, id. **68**, p. 339.
Kronecker (Hugo): Das charakteristische Merkmal d. Herzmuskelbewegung, Beitr. zur Anat. u. Phys. als Festgabe für C. Ludwig, I, p. 173.
Langendorff (O. v.): Unters. am überlebenden Säugethierherzen, Pflügers Archiv. **61**, p. 291.; Ueb. d. Einfluss der Wärme und Kälte auf das Herz d. warmblutiger Thiere, id. id. **66**, p. 355.
Lewy (B): Die Arbeit des gesunden und kranken Herzens, Zeitschr. f. klin. med. **31**, p. 321.
Locke (F. S.): Towards the ideal artificial circulating fluid for the isolated frog's heart, Journ. of Physiology **18**, n°. 4, p. 332.
Marey (E. J.): La méthode graphique dans les sciences expérimentales, Paris 1878.
Martin (Neville): A new method of studying the mammalian heart, Studies of the biological Laboratory of the John Hopkins University 1881, II, p. 119.
Muskens (L. J. J.): Over reflexen van de hartkamer op het hart van rana, Diss. Utrecht 1896; Over de moderne leer der hartswerking, Geneesk. Bladen, IVe R. p. 59; An analysis of the action of the vagus nerve on the heart, Americ. journ. of Physiol. 1898, p. 486.
Pickering: Ueb. die Physiol. d. embryonalen Herzens, Natw. Rundschau 1893, p. 321.
Rümke (C. L.): Over de doorstrooming van het geïsoleerde hart, Geneesk. Bladen, IVe Reeks, p. 201.
Stokvis (B. J.): Over den invloed van eenige stoffen uit de digitalis-groep op het geïsoleerde kikvorschhart bij verschillende temperaturen, Donders' Feestbundel, 1888 p. 465.

Hagen u. Hufler: Ueb. die schlafm. Wirk. d. Chloralamids, Münch. med. W. 1889, n°. 30.
Hobart: Chloralamide dans les affections cardiaques, Nouv. rem. 1892, p. 363.
Kny (E.): Chloralformamid, ein neues Schlafmittel, Ther. Mon. 1899, p. 461.
Langgaard: Ueb. einige neue Schlafmittel, Ther. Mon. 1889, p. 46; Die Wirk. d. Chloralamids auf Kreislauf u. Athmung, ibid. 1890, p. 38.
Mairet et Bosc: Die physiol. Wirkung d. Chloralamide, Ther. Mon. 1890, p. 456.
Malachowsky: Contribution à la pharmacologie du chloralamide, Nouv. rem. 1890. p. 489.
Manchot: Ueb. Melliturie nach Chloralamid, Virchow's Archiv 136, p. 368.
Mering (v.) et Zuntz: Ueb. die Wirk. v. Chloralamide auf Kreislauf u. Athmung, Ther. Mon. 1889, p. 565.
Picciulni: Revue internat. de bibliographie 1893, p. 148.
Pye-Smith: Acute allgem. desquamative Dermatitis nach Anw. v. Chloralamid, Ther. Mon. 1890, p. 197.
ToPinson: Z. kliuisch. Würdigung des Chloralamids u. d. Somnals, Th. M. 1890, p. 45.
Umpfenbach: Z. Sulfonal u. Chloralamid, Th. Mon. 1890, p. 66.

Chloral-ammonium.
Langgaard: Ueber einige neue Schlafmittel, Th. Mon. 1889, p. 515.
Nesbitt: Chloral-ammonium, Therap. Gazette 1888, p. 88.

Chloralantipyrine, Hypnal.
Bardet: Valeur thérapentique de l'hypnal, Nouv. rem. 1890, p. 135.
Behal et Choay: Combinaison du chloral avec la phényldiméthylpyrazolone, Nouv. rem. 1890, p. 267.
Filehne (W.): Ueber das Hypnal Höchst. Berl. kl. Woch. 1893, p. 105.
Fraenkel (Mad.): Avantage de l'hypnal ou monochloral-antipyrine dans le traitement de l'insomnie névralgique, Nouv. rem. 1890, p. 356.
Schmidt (Nancy): De l'hypnal, Nouv. rem. 1890, p. 327.

Chloral hydraté, Hydrate de Chloral.
Arloing: Recherches expériment. comparatives sur l'action du chloral, du chloroforme et de l'éther, Lyon 1879.
Aufrecht: Einige Indicationen für die Anwend. d. Chloralhydrats und Morphium, nebst Bemerk. zur Anwendungsweise, Ther. Monatsh. 1888. p. 53.
Bennett (J. Huges): Rept. of the Committee of the Brit. med. Association to investigate the antagonism of medicines, Brit. m. Journ, 1874.
Bierfreund: Untersuchungen über Muskelstarre, Pfl. Archiv 43, p. 209.
Biernacki: Ueber die Eigenschaft. d. Antiseptica u.s.w., Pflügers Archiv 49, p. 126, 127.
Bohlen: Ueber die elektromot. Wirk. d. Magenschleimhant, Pflügers Archiv 51, p. 507.
Bongers: Ueb. d. Ausscheidung körperfremder stoffe in den Magen, Archiv f. exp. Pathol. 34, p. 425.
Boruttau: Untersuchungen über den Lungenvagus, Pflügers Archiv 61, p. 41.
Brunton (T, L.): Effect of warmth in preventing death from chlorai, Journ. of Anat. und Phys. 1873—74, p. 232.
Cavazzani: Azione del cloralio sui reni, Schmidt's Jahrb. 1892 n°. 5, p. 127. ibid., Monatsh. f. pr. Dermatol. 1893, no. 1.
Croft: Two cases of tetanos treadted with hydrate of chloral. Lancet 1871, II n°. 19.
Dumont: L'usage systémat. du chloral dans la fièvre typhoide, Nouv. remèdes 1899, p. 335.
Eckhardt: Ueb. d. Einfluss d. Chloralhydrats auf gewisse experimentell zu erzeugenden Diabetes-formen, Arch. f. exp. Path. 12, p. 276.
Ewald: Chloral bei Magenneurosen, Ther. Monatsh. 1898, p. 553.
Geill: Les exanthèmes chloraliques, Gaz. hedb. de méd. et de chirurgie, 1898, p. 288.
Guillery: Ueb. den Einfluss v. Giften auf den Bewegungsapparat d. Auges, Pflügers Archiv 77, p. 361.
Gussenbauer: Ueber einen mit Chloral-Morph. behandelten geheilten Fall v. Tetanus Traum., Ther. Leist. 1895, p. 293.
Harnack: Ueb. d. Einfluss d. kohlens. Natrons auf die Stoffwechsel-wirk. des Chloralhydrats, Münch. med. Woch. 1895, p. 173; Ueb. die Beeinflüss. u. s. w.

Fortschritte d. Med, 7, p. 265; Ueber die Beeinflüssung d. automatischen Froschherz-Centren durch einige Substanzen d. Chloral-Gruppe, Arch. f. exp. Path. 11, p. 1.
Hedbom: Farmakolynamiske Studien, Försök med Kloralhydrat, Upsala 1897, p, 70.
Hedin: Ueber die Permeabilität d. Blutkörperchen, Pflügers Archiv 68, p, 327, 328.
Hermann (L.): Die Wirksamkeit der Trichloressigsäure, Pflügers Archiv 35, p. 35.
Hess und Luchsinger: Toxicologische Beiträge, Pfl. Archiv 35, p. 177.
Heubel (Em.): Die Wiederbelebung des Herzens nach Herz-muskel Starre, Pfl, Arch. 45, p. 515.
Husemann: Antagonistische und antidotarische Studien, Archiv. f. exp. Path. Path. 6, p. 427, 9, p. 415.
Jones (Herbert): Chloral bei Strychnin-Vergiftung, Ther. Mon. 1890, p. 51.
Kionka: Chloral und Acetaldehyd, Arch. internat. de pharmacod. 7, p. 475.
Kremer (F.): Ueb. die Einwirk. d. Narkotica auf den Raumsinn d. Haut, Pflügers Archiv 33, p. 287.
Külz (R.): Zur Darstellung u. Kenntniss d. Urochloralsäure, Pflügers Archiv 33, p. 221; Külz (E.): Ueb. d. Schicksale d. Chloralhydrats u. Butylchloralhydrats, id. 28, p. 506
Lancereaux: Le délire alcoolique et sa thérapeutique, Bull. gén. de thérap. 1893, p. 122.
Levinstein: Z. Casuistik d. Chloralvergiftungen, Centr. f. med. Wiss. 1875, p. 272.
Liebreich: Das Chloralhydrat, ein nenes Hypnoticum und Anaestheticum, Berlin, 1869; Unters. üb. den todten Raum bei chemischen Reactionen, Ther. Monatsh. 1890, p. 236.
Loewy: Z. Kenntniss d. Erregbarkeit des Athemcentrums, Pfl. Archiv 47, p. 613, 620.
Lorey: Z. Anwend. d. Chloralhydr. bei Keuchhusten, Deutsche Klinik 1871, p. 46.
Mering (J. v.): Ueb. das Verhalten des Chloralhydrats u. Butylchloralhydrats im Organismus, Zeitsch. f. phys. Chemie 6 p. 480; und Musculus: Neuer Körper im Chloralharn, Jahrb. f. Thierchemie 1875, p. 144.
Nencki u. Siebber: Ueber eine neue Methode, die physiologische Oxidation zu messen, Pflüger's Archiv 31, p. 334.
Nitschmann: Beiträge z. Kenntniss des Athemcentrums, Pflügers Archiv 35 p. 567.
Oré: Le chloral et la médication intraveineuse, Paris 1877.
Otto: Ueb. d. Gehalt des Bluts an Zucker u. reduc. Substanzen, Pflügers Archiv 35, p. 495.
Pal: Chloralhydraté contre l'hémoptysie, Nouv. rem. 1894, p. 502.
Peiser, voy. *hydrate d'amylène.*
Poulet: Traitement du tétanos traumatique. Journ. de méd. de Paris. 1891 n°. 20.
Ranke: Ueber eine bisher nicht beschriebene Wirk d. Chloralhydrats, Centr. f. med. Wiss. 1877, p. 088.
Renterghem (v.): Over de waarde v. strychniue bij chloralvergiftiging, Gen. Arch. v. d, Zeemacht 1873, p. 97.
Richet (Ch).): De l'influence du chloral sur les actions chimiques respiratoires chez le chien, Arch. de phys. norm. et path. 1890, p. 221; Dictionnaire de physiologie, Article Chloral par Guinard II, p. 331—380.
Rosenbach: Chloral bei Magenneurosen, Ther. Mon. 1899, p. 554.
Rumpff: Unters. üb. die Wärmeregulir. i. d. Narkose und im Schlaf, Pflüg. Archiv 33, p. 543.
Schaer: Zeitschr. f. analyt. Chemie 38. d. 469.
Schütz: Ueb. die Einwirk. v. Arzneistoffen auf Magenbewegungen, Archiv f. exp. Path. 21. p. 372.
Tschirwinsky: Versuche üb. die Wirk. einiger pharm. Mittel auf die Lymph-ausscheidung, Arch. f. exp, Path. 33. p. 159.
Verechtchaguine: De l'emploi du chloral hydraté comme hypnotique chez les cardiaques, Nouv. rem, 1891, p. 517.

Wood (H. C.) and Cerna: The effects of druge and other agencies upon the respiratory mouvements, Journ. of physiol. 1892, **13**.

Chloralimide.

Roussel: Considérations sur le chloral et ses dérivés, Nouv. rem. 1892, p. 362.

Chloralose (Parachloralose).

Amore (Luigi d'): Sopra un nuovo ipnotico, il cloralosio, Napoli 1893.

Bardet: Le chloralose, Bull. gen. de la Soc. de thér. 1894, 17 février.

Chouppe: Contribut. à l'étude thérap. du chloralose, Nouv. rem. 1894, p. 75; Indic. et contre-indic. du chloralose, ibid. p. 151.

Hanriot et Richet: Les chloraloses, Arch. de pharmacodynamie III, p. 191.

Haskovec: Chloralose contre le délire alcoolique, Nouv. rem. 1895, p. 253.

Herzen: Vergiftung durch Chloralose, Ther. Mon. 1896, p. 53.

Maragliano: Chloralose, Univ. med. Journ. 1893, p. 333.

Marandon de Montyel: Contrib. à l'étude de l'act. hypn. du chloralose, Revue de médecine, 1895, p. 387.

Mosso (U.): Cloralosio e paracloralosio, Ricerche, Genova 1894.

Rendu: Intoxication par la chloralose, Semaine méd. 1895, n⁰. 13.

Richet: Un nouvel hypnotique: le chloralose, Rev. scientif. 1893, I, p. 175; Dict. de physiologie, III, p. 582.

Sacare: Chloralose gegen Nachtschweisse d, Phthisiker, Ther. Mon, 1895, p. 631.

Touvenaint: Sur les dangers du chloralose, Nouv. rem. 1894, p. 220.

Chlorétone, voy. aussi Chloral-acétone.

Dewar: Chloreton als Anaesthetic. u. Antisepticum, Ther. Mon. 1900, p. 668.

Donald (W. M.): Chloreton, Nov. rem. 1900, p. 373.

Chlorhydrate de cocaïne, voy. *feuilles de coca.*

Chlorhydrate de morphine, voy. *opium.*

Chlorhydrate de pilocarpine. Pilocarpine. Jaborandi, Jaborine.

Albertoni (P.): Ueb. die Wirk. und Zusammensetz. d. Jaborandi, Arch. f. Path. **11**, p. 415.

Aubert: De quelques alcaloïdes étant successivement hydrotiques, puis anhydrotiques, Centr. f. klin. Med. 1894, p. 544; Lyon médic 1893 n⁰. 50.

Bouley: Rapport sur un nouveau traitement de la rage, Bull. de l'acad. de médic. 1882 n⁰. 25, Ctb. f. m. Wiss. 1883, p. 80.

Camusat et Gley: Recherches concernant l'action de quelq. subst. toxiq. sur les vaiss. lymphatiques, Archives de pharmacodynamie, **1** p. 492.

Charlier: Observations recueillies dans le service de Mr. Pigeolet, voy Pigeolet.

Cohnheim u. Lichtheim: Virchow's Archiv. **69**, p. 106.

Coppola: Sull' azione fisiologica della pilocarpina e dei suoi derivati, Annali di Chimia 1888 p. 81, Agosto.

Cornevin: Influence de la pilocarpine et de la phloridzine sur la production du sucre dans le lait, Mercredi médical 1893, p. 76.

Coutinho: Note sur un nouveau médicament diaphorétique et sialagogue, Journ. de thérap. 1874, p. 161.

Cservenyak: Pilocarpine dans le traitement de la pneumonie, Nouv. rem. 1896, p. 468.

Curci: Trasformazioni e mecanismo d'azione della pilocarpina nell' organisme, Milano 1893.

Czernicki: Le jaborandi comme sialagogue dans un cas de métastase des oreillons, Gaz. hebdonald. 1875 n⁰. 14.

Dreser: Notiz über eine Wirking des Pilocarpins, Arch. f. exp. Path. **30**, p. 159.

Edelmann: Ueber Pilocarpin und seine Wirkungen, Vierteljahrschrift f. Veterinärkunde 1883, Bd. **59** Heft. 2.

Féré (Ch.): Pilocarpine dans l'épilepsie, Nouv. remèdes 1892, p. 255.

Field: Behandlung der Labyrinthtaubheit mit Pilocarpin, Therap. Monatsh. 1892, p. 209.

Fischer (C.): Beitr. z. Kenntniss d. Wirk. d. Pilocarpins, Diss. 1891, Kiel.

Fuhrmann: Ein Fall v. medizin. Pilocarpin-Vergift., Wiener med. Woch. 1890, p. 34.

Hamm (J.): Beitrag z. Pilocarpinwirkung, Diss. 1891, Greifswald.

Hammerbacher: Ueb. den Einfluss d. Pilocarpin und des Atropins auf die Milchbildung, Pflügers's Archiv. **33**, p. 228.

Hardy et Calmels: Sur la constitution de la pilocarpine, Nouv. remèdes, 1897 p. 211.
Harnack (und Meyer): Unters. üb. die Wirk. d. Jaborandi-alkaloide nebst Bemerkungen über die Gruppe des Nikotins, Arch. f. exp, Path. **12**, p. 366; Harnack, Ueb. die Alkaloide der Jaborandi-Blätter, id. **20**, p. 439.
Hoffer (L. von): Ein therapeutischer Versuch über die Anwendung des Pilokarpins bei Diabetes mell, Centrbl. f. med. Wiss. 1880, p. 798.
Jacobj (C.): Ueber künstlichen Nierendiabetes, Archiv. f. exp. Path. **35**, p. 213.
Johan (A.) Some therap. uses of pilocarpine, Americ. med. News 1885, p. 312.
Knudsen: Sur la constitution de la pilocarpine, Nouv. rem. 1897, p. 211.
Lehmann (L): Het pilocarpin muriat. voor het vroegtijdig opwekken der baring als een ondoelmatig middel bevonden. Ned. Tijdschr. voor Gen. 1878, p. 581.
Lewin (L.): Ueber die Wirkung des Pilocarpins im allgemeinen und auf die syphilitische Processe im besonderen, Charite-Annalen, **5**. 1878. p. 489.
Leyden: Ueber die Wirkung des Piloc. muriat., Berl. klin. Woch. 1877, n⁰. 27 en **28**.
Luchsinger (B.): Die Wirkung des Piloc. und Atrop. auf die Schweissdrüsen, Pflüger's Archiv **15**, p. 482.
Magnus: Zur Kenntniss d. Wirkung subcut. Einspritz. von Pilocarpin, Ther. Mon. 1888, p. 63.
Malléard et Audéoud: Ein Fall von acuter Vergiftung durch Pilocarpin und Pyrogallol, Ther. Mon. 1891, p. 648.
Massmann: Centralblatt f. Gynaecologie 1878, n⁰. 9.
Mendoza: Edinburgh med. Journal, Oct. 1891.
Merck: Ueber Pilocarpin, Mercks Jahresb. über 1896, p. 11, über 1897, p. 1.
Meij (G. H. v. d. Jr.): Ueber den Einfluss v. Pilocarpin und Eserin auf die Contract. der Gebärmutter, C. R. du Congr. Internat. méd. à Amsterdam 1879.
Meyer (H.): Ueber einige pharmakol. Reactionen der Vögel- und Reptiliën-iris, Arch. f. exp. Path. **32**, p. 109.
Moer (v. d.): Zur Constitution des Pilocarpins, Ph. Centralh. 1895, p. 690.
Molière: Trattamento della pefritide con applic. esterna di piloc., Policlinico med. 1895, p. 597.
Nobel (C. le): Mittheilungen aus den Tropen, Ther. Monatshefte 1892, p. 673; Centralbl. f. klin. Med. 1892, n⁰. 32.
Oefele (Fr. v.): Zur Wirkung des Pilocarpins, Th. Mon. 1891, p. 307.
Oppenheim: Beitr. z. Phys. und Path. d. Harnstoffausscheiding, Pfl. Arch. **23**, p. 446.
Petit et Polonowski: Ueber zwei neue Alkaloiden in Jaborandi-blättern, Ph. Centralhalle 1897, 308.
Petrina (Th.): Ueber Pulsverlangsamung und Arhytmie nach kleinen Dosen v. Piloc. muriat., D. Ach. f. klin. Med. **21**, p. 146.
Pick: Ueber die therap. Verwend. d. Pilocarp. bei Hautkrankheiten, Viertelj. f. Dermat. u. Syph. 1880, p. 67.
Pichler: Ueb. d. Einfluss des Piloc. auf die Zahl der Leucocyten bei Pneumonie und Typhus, Zeitsch. f. Heilkunde, 1896.
Pigeolet: De la pilocarpine en obstétrique, Journal de médecine de Bruxelles, 1879; Contrib. à l'étude des effets thér. de la pilocapine, ibid. 1881, p. 117.
Polonowski, voy Petit.
Poulet: Elephantiasis des Arabes traité avec succès par les injections sous-cutanées de chlorhydrate de pilocarpine, Bull. gén. de thér. 1892, p. 507.
Prentiss: Pilocarpine with exhibitéon of specimens in changing the colour, enz., Cntrbl. für med. Wiss. 1881, p. 768.
Rae (G. A.): Pilocarpine contre l'eecqlampsie post-puerpérale, Nouv. rem. 1897, p. 703.
Ranneft: Iets over pilocarpine, Ned. Tijdschr. v. Gen. 1877, 617.
Reichert (E. T.): De l'action de la pilocarpine sur la température du corps animal, Nouv. rem. 1893, p. 526.
Riess (L.): Ueber die Anwendung des Pilocarpins bei Lungenkrankheiten, Ther. Monatsh. 1887, p. 204.
Ringer (Sidney) and Bary: The effects of pilocarpine on two cases of unilateral sweating, Practitionner, Dec. 1877; Ctb. f. med. Wiss. 1877, p. 576.
Röhrig: Virchow's Archiv. **57**.

Rosenberger: Klinische Beobachtungen über die Wirk. des Pilocarpin. muriat. bei croupöser Pneumonie, D. Arch. f. klin. Med. 59, p. 561.
Sabatini: Sur l'action diurétique de la pilocarpine. Journ. de méd. de Bruxelles, 1893, p. 276.
Saenger: Archiv. f. Gynaekologie 1879.
Salinger: Pilocarpine dans l'érysipèle de la face, Nouv. rem. 1894, p. 384.
Sant-Angeli de la Sela: Einfluss des salzsäuren Pilocarpins auf die Secretion des Magensaftes beim Hunde, Jahrb. für Thierchemie 1883, p. 259.
Schimmel: Tabelle aether. Oele p. 24 in Schimmels Berichte, April 1897.
Schlegel: Manom. Unters. über die Beinflüss d. intraoculären Drucks durch Pilocarpin, Arch. f. exp. Path. 20, p. 273.
Schmitz: Ueber eine nicht bekannt geworden Wirk. des Pilocarpin-muriat., Berl. klin. Wochenschr. 1879, n°. 4.
Schütz: Ueber die Einwirk. von Arzneistoffen auf die Magenbewegung, Archiv. f. exp. Path. 21, p. 355.
Sherley: Sur deux effets désagréables de pilocarpine, Nouv. rem. 1890, p. 198.
Simon (M.): Ueber den Gebrauch des Pil. bei Hautkrankheiten, Ther. Mon. 1892, p. 209.
Spiro: Die Einwirkung von Atropin, Pilocarpin und Pepton auf Blut und Lymphe, Arch. f. exp. Path. 38, p. 112.
Stiller (B.): Pilocarpin gegen Singultus, Ther. Mon. 1892, p. 673.
Sziklar: Pilocarpin als Prophylacticum, Wiener med. Presse 1895, p. 1128, Nouv. rem. 1894, p. 574; Ueb. die Erweiter. d. Indikat. d. Pilocarpins, Wiener med. Woch. 1897, p. 1007.
Tschirwinsky: Beob. über die Wirkung einiger pharmakol. Mittel auf die Lymphausscheidung, Archiv. f. exp. Path. 33, p. 161.
Valentin (G.): Endiometr. toxicol. Unters. über Pilocarpin, Arch. für exp. Path. 13, p. 287.
Weber (A.): Ueber die Wirkung d. Pilocarpin-muriat. Ctbl. f. med. Wiss. 1876, p. 769.
Wicherkiewicz: Zur Pilocarpin-Wirkung. Ther. Mon. 1888, p. 284.
Witkowski: Pilocarpine contre l'ictère, Nouv. rem. 1892, p. 155.
Zaleski: Gazeta lezarska 1885, n°. 31.

Chlorhydrate de quinine, voy. sels de quinine.

Chlorodyne.

Springthorpe: Poisoning by chlorodyne, Hus. Jhrber. 1889, p. 397.

Chloroforme.

Albanese: Contrib. à l'étude des narcotiques de la série grasse, Revue des trav. italiens en 1897 par U. Mosso (Arch. de biologie ital.) p. 2.
Alessandro e Sironi: Degli effetti del chloroformio sull' organismo ed in particulare sui reni, Schmidts Jhrb. 1894 n°. 10, p. 22.
Ambrosius: Ein Fall v. spät eingetretenem Tod nach Chlorof.-Inhalation nebst Bemerkungen, Virchow's Archiv. Supplt. Bd. 138.
Anschütz: Composés crystallins du chloroforme, Ann. de thér. 1893, p. 269.
Bandler: Mittheil. aus dem Grenzgebiete, Ref. v. Siegenbeek v. Heukelom, N. Tijdsch. v. Geneesk. 1897, p. 471.
Baudouin: Eine neue Art zum Anaesthesiren, Th. Mon. 1891, p. 643.
Baum: Voy. *Anesthésiques en général.*
Bernard (Cl.): Leçons sur les anesthésiques 1878, 8e Leçon p. 225.
Bert (P.): Sur l'action des mélanges d'air et de vapeur de chlorof. C. R. 25 juin 1883; Méthode d'anesthésie prolongée par les mélanges de doses d'air et de vapeur de chloroforme, C. R. 1883, p. 409.
Bierfreund: Unters. üb. d. Todtenstarre, Pflügers Archiv 43 p. 208.
Binz: Beiträge z. pharm. Kenntniss d. Halogene, Arch. f. exp. Path. 34, p. 184.
Bock: Chloroform-wasser, Ther. Monatsh. 1900, p. 328.
Boehm (R.): Wiederbelebung nach Chloroform-Tod, Arch. f. exp. Path. 8, p. 80.
Bongers: Ueb. die Ausscheid. körperfremden Stoffe, A. f. e. P. 35, p. 425.
Bornträger: Ueb. die strafrechterliche Verantwortlichkeit des Arztes bei Anwendung des Chlfs. u- anderen Inhalat.-Anaesthesien, Aug. Hirschwald, Berlin 1892.
Boruttau: Voy. *Anesthésiques en général.*
Bosscha (H. P.): De chloroform-narcose, Gen. Bladen, Zesde reeks VIII, 1899. Erven Bohn, Haarlem.
Brandt: Z. Einleit. d. Chlf.-Narkose, Ther. Monatsh. 1891, p. 642.

Bremer: Chloroformisation à dose faible et continue, Gaz. hebdomad. 1895, n°. 5 p. 59.
Bridgman (H. E.): Death from swallowing chloroform, Lancet 1897, II, p. 384.
Brouardel: Voy. *Anesthésiques en général*, et: La mort par le chloroforme. Annales d'hygiène publique, 47, p. 315.
Brunton (Th. L.): On one of the causes of death during the extraction of teeth under chloroform, Brit. med. Journ. 1875, 4 Dec.; The second Hyderabad Chlorof. Commission, Lancet 1890 p. 149; Ueb. Chlorof.-Anaesthesie, Verh. d. X. Internat. med. Congr. in Berlin 1890, Sect. f. Pharmakologie p. 86.
Buchholtz: Beiträge zur Theorie d. Alkoholwirkung 1895, Husemanns Jahrb. 1895, d. 397.
Buck (de): Eenige woorden over anaesthesie, Med. weekbl. 1894, n°. 15.
Burral: Zur Bekämpf. d. üblen Züfalle bei Chlf.-Narkose, Berl. kl. Woch. 1892, p. 292.
Buxton, Voy. *Anesthésiques en général*; and Levy: The effect of inhalation of certain anesthetics on the kidney, Brit. med. Journ, 1900, 22 Sept.
Cassovici, voy. Dujardin-Beaumetz: Dict. thérapeutique Supplém., p. 200.
Clover: On the administrat. of chloroform, The Lancet 1868, I, p. 231.
Coupin (Herm.): Die Wirk. d. anaesthetischen Dämpfe auf die Lebensfähigkeit der trocknen und feuchten Samen, Natw. Rundschau 1900, p. 35.
Cushny (A. R.): Ueb. Chloroform- und Aether-Narkose, Ztsch. f. Biologie, N. T. 10, p. 365.
Dastri: Ueber Unfälle bei d. Chlf. Narkose, Ther. Mon. 1890, p. 44.
Desgrez et Nicloux: Sur la décomposition partielle du chlorof. dans l'organisme, C. R. 126, p. 78.
Desprez: Du chloroforme et ses applications aux maladies épidémiques et contagieuses, Union médic 1897, n°. 70.
Dewar: Chloreton als Anaestheticum, Ther. Mon. p. 668.
Diéballa: Ueb. die quantit. Wirk. verschieden. Stoffe aus d. Alkohol- und Chlorof. Gruppe auf das Froschherz, Arch. f. exp. Pathol. 34, p. 136.
Dogiel: Wirkung d. Chlorof. auf den Organism der Thiere, Arch. f. Phys. von Dubois Reymond 1866, p. 231, 451.
Doyer (J.): Albuminurie na chloroform- en aethernarkose, Diss. Amsterd. 1894.
Dreser, voy. *Anesthésiques en général.*
Dubois-Reymond: Thier-Versuche mit Rückständen v. d. Rectific. d. Chlrf., Ther. Mon. 1892, p. 21.
Dubs: Der Einfluss d. Chlorof. auf die künstliche Verdauung, Ctrbl. f. med. W. 1893, p. 722.
Dujardin-Beaumetz: Dict. de therap. et Supplém Art. Chloroforme.
Dusenlohr und Fermi: Die Zersetzungs-produkte des Chlorof. in mit Flammen erleuchteten Räumen, Arch. f. Hygiene, Heft 3; Ther. Mon. 1892, p. 262.
Einthoven (W.): Ueb. die Wirk. d. Bronchialmuskeln, Pfl. Arch. 51, p. 42.
Eschmarch: Regeln für die Chloroform-Narkose, Kiel 1884.
Evans (R.): Carbonic. acid an index of danger in giving chlorof., Journ. of the Americ. Assoc. 1892, n_0. 22; Centr. f. Chir. 1892, p. 975.
Feilchenfeld: Zur Prophylaxis i. d. Chlorof.-Narkose, Ther. Mon. 1900, p. 227.
Filipow: Zur therap. Verwerth. von Sauerstoff und Ozon, Pfl. Arch. 34, p. 255.
Fokker (A. P.): Ueb. d. Einfluss d. Chloroforms auf die Protoplasma-wirk., Ct. f. med. Wissensch. 1888, p. 417.
Foy (G.), C. W. Long: The discoverer of ether anesthesia, Janus 5, 235, 285.
Franck (F.) Syncope respiratoire dans l'anesthésie par le chloroforme et la morphine, Bull. de la Soc. de biologie 1883, p. 255.
Fränkel: Ueber Chloroform-Nachwirkungen beim Menschen, Virchows Arch. 127, n°. 3, 129 p. 254.
Fubini (G.): Uebergang v. Chloroform i. d. Harn, Moleschott's Unters. 13, p. 5—8.
Gaskell and Shore: A report on the physiologic astion of chloroform with a criticism of the second Hyderabad chlorof.-commission, Brit. med. Journ. 1892, p. 171, 222.
Gerlinger: Die Demonstrat. d. Zersetz. des Chloroform im Gazlichte, Arch. f. exp. Path. 47, p. 438.
Gomberg (G.): Ueber Belebungsversuche beim Chlf. Tod; D. Zeitsch. f. Chirurgie 39, p. 474; Ctb. f. med. Wiss. 1896, p. 446.
Grube: Zur Lehre von der Chloroform-Narkose, Ther. Leist. 1898, p. 224.

Guillory: Ueber d. Einfluss von Giften auf den Bewegungsapparat des Auges, Pflügers Archiv. 77, p. 377.

Guinard: Article chloroforme, Dict. de Physiologie, Tome III.

Gullt: Zur Chloroformirungs-statistic, Ther. Mon. p. 442.

Guthrie: On some fatal effects of chlorof. on children, The Lancet 1894, p. 3674.

Hare and Thornton: A study of the influence of chloroform upon the respiration and circulation, Lancet 21 Oct. 1893.

Heintz (A. J.W.): Der protahirte Chloroformtod, Rott, Wyt. Diss. Freiburg 1896.

Heymans (I. F.): Sur l'action toxique et antiseptique du chloroforme et de l'éther. Ann. de la Soc. de Gand 1892.

Hill: Sur les causes et le traitement de la syncope chloroformique. Nouv. Rem. 1897, p. 669; Brit. med. Journ. 1894, 1897....et Bernard, Sull' azione del chloroformio sul coure, Polikl. med. Supp. 4, p. 499.

Hirsch: Ein Fall v. Chlorof. intoxication durch innerlich eingenommenen Chloroform, Zeitsch. f. kl. Med. 24, p. 190.

Hobday: The use of hydrocyanine acid as an antidote to chloroform, Lancet 1898, n°. 1, Ctb. f. med. W., 1898, p. 763.

Högyes: Ueb. die Wirk. einiger chem. Stoffe auf die associirten Augenbewegungen, Arch. f. exp. Path. 16, p. 84.

Hoseason (I. H.): Note on a specimen of chloroform after the inhalation of which death occured, Brit. med. journ. 1893, Juni, p. 1263.

Huchard (H.: Le chloroforme chez les cardiaques, Bull. de l'Acad. de Méd. 1902 (11 févr. et 20 Mars).

Hürthle: Beiträge zur Haemodynamik, Pflürg's Archiv 44, p. 596.

Jaksch (R. v.): Ueb. motor. Reiz-Erschein. in tiefer Chlorof. Narkose, W. med. Woch. 1889, p. 360, 391. Huseman's Jhrb. über 1889, p. 397.

Kakuschkin: Ueber eine Indication zur Einleit. d. Chorof.-Narkose während d. Geburt, Pollatschek's Ther. Leist. 1899, p. 120.

Kappeler (C.): Ueber die Methoden d. Chloroformirung, ins besondere üb. die Chlorof. mit messbaren Chloroformluft-Mischungen, Ach. f. kl. Chir. 40, p. 844.

Kast (A.): Ueb. die Schicksale einiger organischen Chlorverbindungen im Organismus, Zeitsch f. phys. Chemie 11, p. 277; Zur Kenntniss d. reducirender Substanze im Harn nach Chlorof.-Narkose, Berl. kl. Woch. 1888, n°. 19;..... u. Mester: Ueb. Stoffwechsel-Störungen nach langdauernd. Chlorof.-Nark. Zeitschr. f. klin. Med. 18, p. 469.

Keller: Ueb. den Farbenwechsel des Chamaeleons, Pfl. Arch. 61 p. 136, 139.

Kionka: Ueb. Chlorof. und Aether-Narkose, Arch. f. klin. Chir. 1897 p. 339; Zur Theorie d. Narkose, Archives de pharmacodynamie 1, p. 475.

Kirchner: Unters. über die Einwirk. des Chlorof. auf die Bakterien, Therap. Mon. 1891, p. 407.

Kocher (Th.): Ueb. combinirte Chlorof. Aether-Narkose, Ctb. f. med. Wiss. 1891, p. 69.

Kossa: Die Rolle des Chlors in nark. Giften, Husemanns Jahrb. über 1895, p. 397.

Kouwer (B. J.): Over den invloed van chlorof.-narkose op de nieren, Ned. T. v. Gen. 1894, I. p. 89; Bericht over 1200 chlorof. Narkoses, Ned. T. v. G. 1898, II, p. 969.

Kratschmer: Ueb. Reflexe v. d. Nasenschleimhaut auf Athmung u. Kreislauf, Ctbl. f. med, Wiss. 1871, p. 58.

Kreutzmann: Sauerstoff i. d. Chloroform-Narkose, Ther. Mon. 1888, p. 35.

Kussmaul (A.): Ueb. Ertödtung d. Gliedmaassen durch Einspriz. v. Chlorof. in die Schlagadern, Virchow's Archiv. 13, p. 289.

Labbé et Goujon: C. R. de l'Acad. d. Sciences 25 fèvrier 1872.

Laborde: Les anesthésiques en chirurgie; le chloroforme et l'éther, Essai d'un nouveau mélange de ces deux corps, Nouv. rem. 1894, p. 295.

Langlois et Maurange: Action de la spartéine et de l'oxyspartéine dans l'anesthésie chlorof. Arch. de physiol. 5e Série, 7, p. 692.

Latzko: Einfluss d. Chloroform-Narkose auf die Osteomalacie, Ther. Monatsh. 1894, p. 76.

Lawrie (E.): The proof that chlorof. has no direct action on the heart, Lancet 1893, p. 289.

Lehmann: Allg. med. centr. Zeit. 1898, p. 86; Th. Mon. 1898, p. 64.

Leichtenstein: Therapie der Gegenwart 1899, Sept.

Liebermann, voy. *Anesthésiques en général.*
Luchsinger, voy. *Anesthésiques en général.*
Luther: Ueb. Chloroform-Nachwirkungen, Münch. med. Woch. 1893, n⁰. 1.
Lutze (N.): Ueb. d. Einflus d, Chlorof.-Narkose auf die menschliche Niere, Diss. 1890, Würzburg, Husemann's Jahresb. 1890, p. 401.
Maass: Die Methode der Wiederbelebung beim Herztod v. Chlorof.-Einathmung, Berl. kl. Woch. 1882, p. 265.
Mac Cormac, voy. *Anesthésiques inhalatoires en général.*
Marakovsky: Sur l'action stimulante de l'extrait des capsules surrénales, Nouv. rem. 1898, p. 18.
Marshall and Heath: The pharmacology af the chlorhydrines, Journ. of Physiology 1897, 1 Sept.
Martin (St.): Les inhalations de chlorof déterminent-elles la production d'oxyde de carbone dans le sang? C. R. **126**, p. 533, Husemann's Jhrb. über 1898, p. 375.
Mertens (H.): Lésions anatomiques du foie des lapins au cours de l'intoxicat, chron. p. le chlorof., Arch. de Pharmacod. **2**, p. 127.
Milrad: Einfluss veränderter Muskel-erregbarkeit auf die mechanische Muskel-Reizung, Archiv f. exp. Path. **20**, p. 223.
Mund: Vergleichende Versuche über halogenhaltige und halogenfreie Anaesthetica, Diss. Göttingen, Huseman's Jahresb. über 1897, p. 409.
Müntz (M. A.): Sur les ferments chimiques et physiologiques, C. R. **80** p. 1255, Jhrb. f. Thierchemie 1875, p. 1875, p. 331.
Nagel: Ueb. eine Methode behufs Regulirung d. Dose rücksichtlich d. Prozentgehalts der Luft an Chloroform, Wiener med. Presse 1869, p. 823.
Nebelthau: voy. *Anesthésiques en général.*
Nencki u. Schoumow-Simanowsky: Studien üb. das Cl und die Halogenen im Thierkörper, Arch. f. exp. Path. **34**, d. 313; Nencki u. Sieber, Ueb. eine neue Methode die physiol. Oxyd. zu messen, Pfl. Arhiv **31**, p. 334.
Nicaise: De la chloroformisation goutte à goutte, Revue de chirurgie 1892, p. 582.
Niemann: Acute Chlf.-Vergift. n. Trinken des Chloroforms, Ther. Monatsh. 1887, p. 357.
Nussbaum: Ueber Chloroform-Wirkung, Breslau, Trrwendt 1884.
Oliver (Th.): An analysis of the gases of the blood during chlorof. etc., Lancet, 1893, 9 Sept.
Ostertag (R.): Die tödtliche Nachwirkung d. Chloroforms, Virchow's Archiv **118**, p. 250.
Otto: Ueb. den Gehalt d. Bluts an Zucker, Pfl. Archiv **35**, p. 495.
Overton: *Voy. Anesthésiques en général.*
Palma: Die interne Anwend. des Chlorof. bei Typhus abdom., Zeitsch. f. Heilk. XV. 1894.
Passet: Beobacht. üb. Erbrechen nach Chlf.-Narkose, M. med. W. 1892 n⁰. 22. Schmidt's Jahrb. 1898 n⁰. 8, p. 135.
Paterson: Dangers of administering chloroform at gazlight, Practitionner, 1889 Juni.
Pereles u. Sachs: *Voy. Anesthésiques inhalatoires.*
Petrone: Il microorganismo della nitrificazione e l'osteomalacia, Riforma medica 1892, April. voy Dujardin-Beaumetz, Supplt. Art. Chlorof. p. 200.
Petruschky: Ueb. Ueb. die Einwirk. des Chlorof. und anderer Gifte auf die alkal. React. d. Körpersäfte, D. med. Woch. 1891 n⁰. 20; Ct. f. klin. med. 1892. p. 619.
P,ck und Knoll: Ueb. die Erscheinungen bei Wiederbeleb. d. d. Erstickung od. Chloroform-Zufuhr vernichteten Athm., Arch.. f. exp. Path. **49**, p. 81.
Pinkhoff (H.): Ongevallen in Chloroform-Narkose, Ned. T. voor Gen. 1896, II p. 813.
Pohl: Ueb Aufnahme des Chlorof. im Organism., Arch. f. exp. Path. **28**, p. 259.
Poroschin: Z. Frage üb. die path.-anat. Veränd. in d. Chlf. Narkose bedingten Todesfällen, C. f. med. Wiss. 1898, p. 305.
Ponchet (G.): Propiétés chimiques et physiques du chlorof., Nouv. rem. 1899, p. 457, 481.
Pozzi: Congrès de Reims, Nouv. remèdes 1891, p. 325.
Prochownik: Die regelm. Anwend. v. Sauerst-Einathm. n. Narkose, Münch. m. W. 1895, p. 220.
Prus: Ueb. die Wiederbelebung in Todesfällen, Ther. Monatsh. 1901, p. 98.

Rehfeld: Keuchhusten v. Chlorof-Inhalat. geheilt, Ther Monatsh. 1895, p. 110.
Richet (Ch.): Article Anesthésiques, Dict. de Physiol. I, p. 522.
Riedel, Voy. *Ether.*
Rindskopff: Narcose chloroformique et reins, Mercredi médical 1893, p. 131.
Rollett (A.): Beiträge z. Physiolog. d. Geruchs und Geschmacks u. d. Sinne im Allg., Pfl. Archiv. **74**, p. 383.
Rosenberg: Eine neue Chloroform-Maske, Th. Monatsh. 1894, p. 375.
Rosenfeld (M.): Ueb. die Chlorof-Nark. bei bestimmten Gehalt d. Inspir.-Luft- an Chlorof. Dampfen, Archiv. f. exp. Path. **37**, p. 52.
Rost: *Voy. Anesthésiques en général.*
Rostoski: Ueb. die Steigerung d. Eiweis-Zerfalls u. s. w., Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. phys. Chem. **31**, p. 432.
Rumpf: Die Einwirk. d Narcotica auf die Temperat., Hfl. Archiv **33**, p. 550.
Runge (M.): Ueb. d. Einfluss einiger Veränd. d. mütterl. Bluts u. Kreislaufs auf den foetalen Organism., Arch. f. exp. Path. 10, p. 349.
Sabbatini: Chloroforme et coeur, Rev. des trav. italiens en 1894 par U. Mosso, 1894, p. 5. Archiv. it. de biologie 1895.
Salkowski (E.): Ueb. die antiseptische Wirk. d. Chlorof.-Wassers, D. med. Woch. 1886 n⁰. 16, Ther. Monatsch. 1888; Z. Kenntniss d. Wirk. des Chlorof., Virchow's Archiv. **115**, p. 339.
Scalfati: Recherche et détermination du chlorof. dans les urines, U. Mosso, Revue des travaux italiens en 1896 p. 14, in Archives italiennes de biol. 1897.
Schmey: Ueb. den Chloroform-Tod und die Wirk des Chlorof. auf d. Herz, Ther. Mon. 1888, p. 141.
Schmidt (S.): Ueb. Veränd. d. Herzganglien durch Chlorof.-Narkose, Ztsch. f. Biologie **37**, p. 143.
Schölvien: Arsenhaltiges Chloroform, Ther. Monatsh. 1887, p. 80.
Seegen: Aphoristisches üb. Zuckerbild in d. Leber, Pfl. Archiv. **41**, p. 526.
Siefert: Ueb. die Athmg. d, Reptilien u. Vogel, Pfl. Archiv. **64**, p. 375.
Simpson (Sir James Young): Notice on a new anesthetic agent. Commun. to the medico-chirurgical Society of Edinburgh, 10 Nov. 1847.
Snow (J.): Anesthetics, their action and administration, 1858.
Springthorpe: Poisoning by chlorodyne, Hus. Jhrb. üb. 1889, p. 397.
Stephan (Dr.): Chloroform tegen lintwormen, Ned. T. v. G. 1893, II, p. 311.
Stobwasser: Die Zersetzungsprodukte des Chlf.-Dampfes bei d. Gazflamme, Berl. kl. Woch. 1889, p. 769.
Strassmann: Die tödtlichen Nachwirk. d. Chlorof., Virchow's Archiv. **115**, p. 1.
Tedeschi: Recherch. anat. et expérim. sur les effets du chloroforme, Rev. d. trav. ital. par U. Mosso en 1897 p. 25, in Archiv. ital. de biol. 1897.
Thieme und Fischer: Verhalten des Chlorof. im Organism., D. m. Zeit. 1889 n⁰. 16.
Thomas: voy. *Anesthésiques inhalatoires.*
Toth: Versuche üb. die subcut. Inject. des Chlorof., Jhrb. f. Thierch. 1887, p. 73.
Verhoogen: Sur les paralysies consécutives à la narcose par le chloroforme, Journ. méd. de Bruxelles 1896 n⁰. 23 en 26, Centr. f. med. W. 1896, p. 666.
Vitale (D.): Einige neue Unters. üb. d. Uebergang v. d. Inhalat. gereichten Chlf. i. d. Urin, Jahresb. f. Thierchemie 1889, p. 300.
Wagener: Over uitscheiding v. chlorof. langs de nieren, N. T. v. Gen. 1900 II, 625.
Waller: voy. *Anesthésiques inhalatoires.*
Washburn: Chlorof. u. Asphyxie, Ther. Monatsh. 1894, p. 361.
Waterhouse and Gibbs: Th. Monatsh. 1896, p. 623; Brit. med. Journ. 18 Juli 1896.
Werner: Chlorof. bei Febris typhoidea, St. Petersb. med. W. Januar. 1892; Nouv. rem. 1892, p. 188.
Wood and Garter: A research upon anaesthesia, Journ. of exp. medic. 1897, p. 131; Ctb. f. a. Path. 1897, p. 965, voy. *Anesthésiques inhalatoires.*
Wunderlich (O.): Kl. Untersuch. üb. die Wirk. d. Chlorof. und Aether-Narkose auf die Nieren, Beitr. z. klin. Chirurgie **11**, p. 534.
Zuckerkandl (O.): Ueb. eine Modification des Chloroformirens, Th. Monatsh. 1891, p. 642.
Zeller: Ueb. die Schicksale des Iodoforms im Organismus, Ztsch. f. phys. Chemie **8**, p. 277,

Giovannini: Sublimé et ulcère vénérien, Archiv. ital. de biologie, Rev. de U. Mosso 1896, p. 10.
Goubeau et Hulot: Traitement de l'angine diphthéritique par les badigeonnages avec une solution concentrée de sublimé dans la glycérine, Mercredi médical 1893.
Hunter (Ch.): Comp. Bueno de Mesquita del Osembo: Geschiedk. overzicht van de subcutane kwiktherapie bij lues, Diss. Groningen 1885.
Kaposi: Ther. Monatsh. 1895, p. 505.
Keyes: voy. *Sels de mercure en général.*
Lane (J. E.): Il trattamento della sifilide colle inezioni intravenose di mercurio, Policl. Suppl. III, p. 328.
Lewin (G.): Ueb. den relativen Werth meiner subcut. Sublimat. Injekt. Curzu anderen Quecksilberkuren, Berl. kl. Woch. 1895, p. 245.
Loranchet: De l'emploi du sublimé dans le traitement interne des fièvres typhoides, Gaz. hebdom. 1893, p. 77.
Luccassiewicz: Ueb. den Werth. d. intramusculären Sublimat-Injectionen, i. d. Syphilis-therapie, Munch. med. Woch. 1897, n°. 18.
Montalti: Recherches expérimentaies sur la diffusion du sublimé corrosif dans les tissus du cadavre, Archiv. ital. de biologie, Rev. de U. Mosso 1897, p. 16.
Mijnlieff: Het sublimaat in de verloskunde, Ned. Tijds. v. Gen. 1884, p. 814.
Paul und Krönig: Ueb. das Verhalten der Bakterien gegenüber chemische Reagentien, Zeitsch. f. physik. Chemie **21**, p. 144.
Porter (W. H.): Einige neue Beobachtungen über die physiologische Wirk. d. Quecksilber- und Iodpraeparaten im Lichte neuer chemischer u. s. w.; Mediz. Berichte des Mercks Bulletins 1892, p, 2. New-York 73, Williamstreet.
Ranieri, *voy. Sels de mercure en général.*
Schalenkamp: Die Behandl. d. Karbunkels ohne Incision vermittelst Injektion v. Sublimatlösung (1°/₀), Ther. Mon. 1896, p. 504.
Schmidt-Rimpler: Ueber subconjunctivale Sublimat-Injektionen, Ther. Mon. 1895, p. 112.
Singer: La cura del reumatismo articulare con inezioni intravenose, Centrb. f. d. ges. Therapie 1898, Policl. Suppl. IV, p. 340.
Stuelp: Wird nach subconjunctivalen Sublimat-Injektionen Quecksilber in Augeninnere resorhirt? Ctb. f. med. Woch. 1896, p. 91.
Chlorure mercureux. Calomel, Mercure doux, voy. aussi Sels de mercure.
Abramovich: Sur les effets secondaires du calomel à doses purgatives, Nouv. rem. 1896, p. 689.
Asselberos: Il calomelano nel lupus tubercolare, Policlinico Supp. IV, p. 627, Ann. de dermatologie 9 Juni 1898.
Baumann: Die arom. Verbind. im Harn. und die Darmfäulniss, Zeitsch. f. physiol. Chemie **10**, p. 123.
Boerhaave: voy. *Sels de mercure en général.*
Boudewijnse (C. A. L. Jacobs): Over de werking van calomel en cinnaber op het slijmvlies van de maag, Diss. 1887, Utrecht.
Buchheim: Beiträge zur Arzneimittellehre, Leipzig 1849.
Bueno de Mesquita de l'Osembo (M.): Geschiedkundig overzicht van de subcutane kwiktherapie bij lues, Diss. Groningen, 1885.
Casati: Bullet. général de thérapeutique 1889, p. 299.
Cauchard: De la traumaticine au calomel dans le traitement de la syphilis, Thèse 1894, Paris.
Coenen (J. A. L.): Over de antifermentatieve werking van calomel in het darmkanaal enz. Diss. 1887, Amsterdam.
Cohn (M.): Klinisch exp. Unters. über die diuretische Wirk. d. Calomel, Diss. Berlin, 1887.
Cohn (M.): Ueb. die Wirk. d. Calomel bei gleichzeitiger Anwend. einiger substituirten Iodpraeparaten, Diss. Berlin, 1888.
Corradi: Alcuni ricordi di mercuriali riguardati come anti-idropici., Annali univ. di medicina 1887; Husemanns Jahresb. 1887.
Cramer: Ein Fall v. schwerer Dysenterie nach Calomel-Injection, D. med. Woch 1890, n°. 14; Ther. Monatsh. 1890, p. 560.
Dalen: Over calomel als poliklinisch antisyphiliticum, Ned. Tijdschr. voor Gen. 1888, I, p. 305.
Dockmann: Behandlung d. Phthisis mit Calomel, Ther. Mon. 1888, p. 415.
Duchteren (v.): De syphilis en hare therapie, Diss. Amsterdam 1888, p. 99.

Freudenthal: Ueber eine abortive Behandlung d. Influenza mit Calomel, Ther. Monatsh. 1897, p. 524.
Fricke: Ueb. den äusseren Gebrauch d. Calomels bei Augen-entzundungen und eine dabei gemachten interessante Beobachtung, Hamb. Zeitschrift 5, p. 3.
Gaglio: Ioduro di potassio nell' organismo animale, Atti del Congr. medico di Roma. Vol. III, Farmacologia p. 9.
Harttung: Ueber die Neisserschen Calomel-Oel-Injektionen, Deutsche med. Wochenschr. 1887, n⁰. 11.
H(asselt) (v.): Kwikvergift, waarschijnlijk door calomelhoudende wormkoekjes, N. Tijdschr. v. Gen. 1858. p. 177.
Heller: Ueb. mercurielle Albuminurie, M. med. Woch. 1895, n⁰. 44.
Holmgren (S.): Ueb. medicamentöse Quecksilber-intoxicationen mit letalem Ausgange, Husemann's Jahresb. 1896, p. 322.
Jendrassik: Das Calomel als Diureticum, Deutsches Arch. f. kl. Medizin, 84.
Jourdan: Pharmacopée universelle, 1828 II p. 67.
Jullien: Soll man die Syphilis mit Injektionen lösl. oder unlöslichen Hg-Salze behandeln? N. Petersb. med. Woch. 1897 n⁰. 37; Therap. Leistungen 1897, p. 307.
Klikowicz: Virchow's Archiv 102 p. 360; Jahrb. f. Thierch. 1885, p. 277
Knappe (F.): Ueber die Wirk. d. Calomels bei gleichzeitiger Anwendung v. Iodpraeparaten, Diss. 1888, Berlin.
Watraszweski: Die Calomelseife bei der percutanen Behandl. d. Syphilis, Allg. med. Centralztg. 1893, p. 29.
Welander: Kann die Behandl. mit Quecksilber Cylindrurie, und Albuminurie hervorrufen? Ther. Leist. 1894, p. 261.
Wolff u. Nega: Ueb. die Resorpt. d. Quecksilbers nach Verabreich. des Calomels in laxierender Dosis, D. m. W. 1885 n⁰. 49, C. f. m. W. 1886, p. 416.
Wood (H. C.): Therapeutics, its principles and practice, 1891, p. 539. Philadelphia.
Zawadzki: Ueb. die Einwirk. d. Calomels auf die Fäulniss d. Galle und die Ursache der Verfärbung der sogenannter Calomelstühle, Jahrb. f. Thierchemie 1887, p. 289,

Chrysotoxine, voy. *Seigle ergoté.*

Cigue vireuse.
Pohl (J.): Zur Kenntniss der gift. Bestandtheile der Oenanthe crocrta u. Cicuta virosa, Arch. f. exp. Päth. **34**, p. 259.

Cinabre, voy. *sulfure de mercure.*

Cinchonafébrifuge, voy *Quinetum.*

Cinchonidine.
Brun: Bevue de médicine, 1890, Sept.
Chittenden and Whitelhouse: Influence of cinchonidine-sulfate on metabolism, Jhrb. f. Thierch. 1885, p. 406.
Langlois: Etude sur les isomères de la cinchonine, Archiv. de Physiol. 1893, p. 420.
Wyeth (John): Salicylate of cinchonidia, Philadelphia.

Cinchonine. Sels de Chinchonine.
Langlois, voy. *Cinchonidine.*
Sasse (A.): Een woord over de therap. beteekenis der kina-alkaloiden bij malaria, Ned. Tijdsch. uoor Gen. 1892, I, p. 143.

Citrates, voy. *aussi sels de lithium.*
Burchard: Ueb. den Einfluss des kohlens. resp. citronensäuren Natrons auf den Stoffwechsel, Diss. Dorpat. 1889, Husemann's Jahresb. 1889, p. 387.
Kozetsko: Exp. Unters. über den Einfluss des kohlens. Na auf den Stoffwechsel, Diss. Dorpat 1891, Husemann's Jahresb. 1891, p. 302.
Stadelmann: Ueb. d. Einfl. d. Alkaliën, Verh. d. Congr. f. inn. Med. 1890, p. 381.

Citrophène.
Benario: Citrophen ein neues Antipyr. und Antineuralgic. D. med. Wochens. 1895, n⁰. 25, 26.
Hamberger: Neuer. Beitr. zur antifebrilen und analget. Wirk. d. Citrophens, D. med. Zeits. 1896, 21 Sept.
Seifert (R.): Erklärung zu den vorlaüfigen Mittheil. üb. Citrophen, D. med. Woch. 1895, n⁰. 32.
Treupel: Beitr. zur phys. Wirkung der Citrophens, D. med. Wochens. 1895, 15 Aug. Nouv. rem. 1895, p. 565.

Cocaine, voy. *Feuilles de Coca.*

Cotarnine voy. Rhizome d'hydrastis canadensis.
Cotoine voy. Ecorce de Coto.
Crotonchloral voy. Butylchoral.
Cubèbes.
Heffter l. c. *voy. Safrol.*
Pienemann: Pharmac. Centralh. 1896, p. 652.
Schimmel: Tabelle aeth. Oele, in Bericht. April 1897, p. 14, 15.
Wallach: Ann. Chem. Pharmac. **238**, p. 78, zie Roscoe-Schorlemmer, Ausführl. Lehrb. d. Chemie IV, p. 1200 (1886—1889).

Curare.
Bernard (Cl.): Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses, Paris 1857, 16e—23e Leçon.
Boehm (R.): Einige Beob. über die Nerven-Endwirkungen des Curarins, Arch, f. exp. Pathol. **35**, p. 16; Das Tubocurare, Abh. de math. phys. Classe d. Königl. Sachs. Ges. der Wiss. XXII, 3, Leipzig 1895.
Bollinger (O.): Zur Behandl. der Wuth beim Menschen mlt Curare, Jahrb. de Mediz. 1883, p. 318.
Carrière: Le sort du curare introduit dans le tube digestif, C. R. Soc. de biologie 1899, p. 315.
Day: Case of chronic chorea, Lancet, Febr, 1879.
Donath u. Lukacs: Die elektr. Erregbark. d. Nerv. u. Muskeln unter Curare-Wirk., Zeitsch. f. klin. Med, **41**, p. 44.
Edlefsen: Zur Behandl. der Epilepsie, Centr. f. klin. Med. 1884, n⁰. 8.
Gontermann: Verlauf eines Falles v. Tetan. traum. unter Curare-Einspritzungen, Berl. kl. W. 1883, n⁰. 44.
Hake (v.): Beitr. z. Behandl. d. Lyssa humana mittelst Curare, D. med. Woch. 1880, p. 535.
Harley: voy. Dujardin-Beaumetz, Dict. de Thér. II, p. 169.
Hoche: Versuche mit Curarin bei Tetanie, Ther. Monatsh. 1894, p. 640.
Hoffmann (F. A.): D. Archiv. f. kl. Med. 1889, **42**, p. 107.
Jakobhazy: Beitr. zu Pharmakolog. d. Curare-Alkaloïde, Arch. f. exp. Path. **42**, p. 10.
Kühne (W.): Ueb. die Wirk. d. amerik. Pfeilgiftes, Arch. f. Anat. u. Phys. 1860, p. 477—517.
Kunze (C. F.): Ueb. Behandl. d. Epilepsie, D. Zeitsch. f. prakt. Med. 1877 n⁰. 9.
Lang: Curare gegen Spasmus glottidis, Corresp. Bl. f. Schweiz. Aerzte. 1879 n⁰. 4.
Mosso (U.): Influence du curare sur la tempér. du corps, Arch. ital. de biologie 1896; Riposo al prof. G. B. Ughetti, Boll. della R. acc. med. di Genoya, Vol. X n⁰. 16.
Offenberg: Geheilte Hundswuth beim Menschen, D. med. Woch. 1879, p. 584.
Overend (W.): Ueb. d. Einfluss d. Curare u. Veratrins auf die quergestreifte Muskulatur; Arch. f. exp. Path. **26**, p. 1.
Penzoldt: Berl. klin. Woch. 1882 n⁰. 3 en 4.
Phisalix et Contejean: Propriétés antitoxiques du sang de salamandre terrestre vis-à-vis du curare, Nouv. rem. 1894, p. 434.
Rothberger: Ueb. die gegenseit. Beziehungen zwischen Curare und Physostigmin, Pflüger's Archiv. **87**, p. 117.
Sauer: Ueber Curare-diabetes, Pflüger's Arch. **39**, p. 423.
Swirsky: Ueb. Einflluss d. Curarin, Pfl. Archiv. **85**, p. 226.
Tait (Lawson): On the treatment of tetanus by Woorali, Calabar bean and chloralhydrate, Lancet 1870, II, n⁰. 14.
Tillie: Ueb. die Wirkung d. Curare und seiner Alkaloïde, Arch. f. exp. Path. **27**, p. 1.
Vella: voy. Dujardin-Beaumetz, Dict. de thér. II, p. 169.
Voisin et Liouville: Recherches sur les propriétés du curare, Journ. de l'anat. et de la physiol. 1867, p. 113.
Vulpian: Leçons sur l'act. phys. d. substances toxiques et médicamenteuses Paris 1882, 4e—9e Leçon.
Watson: Woorara in rabies, Report of two cases, Amerik. Journ. of med. Sc. 1877 p. 413, Ctb. f. m. W. 1877, p. 654.
Wercker: Z. Beitrag der Wirkung d. Curarins, Husem. Jhrb. 1891.
Zuntz: Ueber die Unwirks. d. Curare v. Magen aus, Pfl. Archiv. **39**, p. 437.

Cyanure de mercure.
Cullingworth, The Lancet 1874, 1 May.
Erichsen: Petersb. med. Wochenschrift 1877.
Fromgett et Laffay: Recherches expérimentales sur les injections sous-conjonctivales de mercure, etc., Nouv. remèdes 1897, p. 339.
Galezowski: Trait. de la syphilis oculaire par les injections de cyanure de mercure, Progrès medical 1882, 15 April.
Mandelbaum: Ueb. die Behandl. d. Syphilis mit subcut. Inject. v. bicyanet. hydrargyri, Vtjahrsch. f. Dermatol. u. Syphilis 1878. p. 201.
Cynara scolimus, Artichaut.
Dujardin-Beaumetz: Dict. de thérap. I, p. 344, 1890.
Lewis: Cynara in rheumatism, Kobert's Jahresb. üb. pharmakoth. 1884, p. 241.
Schlagdenhauffen u. Reeb: Chemische und physiol. Studien über die Artischokken, Pharm. Centralh. 1895, p. 402.

D.

Diaphorétiques voy. aussi Boldoa fragrans, Cynara scolimus, Hydrochlorate de pilocarpine, Rosmarin sylvestre.
Adamkiewicz: Die Secretion des Schweisses. Eine bilaterale symmetrische Nervenfunktion, Berlin, Hirschwald, 1878.
Aubert: De quelques alcaloïdes étant successivement hydrotiques..., Lyon médical 1893, nº. 50.
Baelz: Das heisse Bad in physiol. u. therap. Hinsicht, Verh. d. Congr. f. inn. Med. 1893, p. 401.
Dujardin-Beaumetz: Dict. de thérapent II, p. 238, 1885—1889.
Grawitz (E.): Ueb. die Verwendung des heissen Sandes zu therapeutischen Zwecken, Zeitschr. f. physik. u. diaetet. Therapie **1**, p. 45.
Levy Dora (M.): Wirk. veschiedener Temperaturen auf die Schweis-Absonderung, Zeitschrift f. klinische Med. **26**, p. 536.
Luchsinger (B.): Die Erregbarkeit d. Schweissdrüsen, Pflügers Archiv **18**, d. 478; Meue Beiträge z. Physiol. d. Schweiss-Secretion, ibid. **22**, d. 126.
Marmé: Nachr. d. Gött. Gesellsch. d. Wiss. 1878 nº. 3.
Mendelssohn (M.): Ueber Heissluft-Behandl. mit überhitzter Luft nach Tallermans Methode, Zeitsch. f. physik. u. diaet. Ther. **1**, p. 52.
Nawrocki: Z. Innervation d. Schweissdrüsen, Ct. f. med. Wiss. 1878, p. 2, 16, 721; Ueber Schweiss-erregend. Gifte, ibid. 1879, p. 253.
Oesterlen: Handb. d. Heilmittellehre 1851, p. 485.
Ziegelroth: Ueb. d. prophylakt. Werth des periodischen Schwitzens, Verh. d. Vereins f. innere Medizin XVIII, p. 183.
Diméthyléthylcarbinolchloral, voy. Dormiol.
Dionine, Hydrochlorate diéthylmorphine.
Barier: Deux analgésiques locaux presque exempts de toxicité: acoine, disnine Bull. de l'Acad. de méd. 1902 nº. 5. Centr. f. med. Wiss. 1902, p. 301.
Boltenstern: Ueb. Dionin. Ther. Mon. 1901, p. 200.
Carcano: Ueb. d. Verhalten d. Ehrlichschen Diazoreact. gegenüber Morphin-Derivaten, Jhrb. f. Th.ch. 1900, p. 870.
Fromme: Dionin u. seine Anwend. bei der Abstinenz-Kur des chronischen Morphinismus, Berl. klin. Woch. 1899, p. 302.
Godtschalk: Act. de la dionine, Nouv. R. 1901, p. 85.
Graefe (A.): Das Dionin i. d. Augenheilkunde, D. med. Woch. 1900, nº. 12.
Heim: Recherches cliniques sur la dionine, Nouv. rem. 1900, p. 104.
Kramolin: Beitrage z. richtigen Beurtheil. d. Dionins, Ther. Mon. 1900, p, 635.
Lange: Beobacht. bei d. Verwend. einiger neuer Medicamente, Therap. Mon. 1901, p. 363.
Laumonier: Propiétés thérap. de quelques dérivés récents de la morphine, Nouv. rem. 1901, p. 305.
Plessner: Ueb. Dionin und seine Bedeutung in Ersatz d. Morphins, Th. Mon. 1900, p. 80.
Schlesinger: Ueb. therap. Versuche mit Dionin, Ther. Mon. 1900, p. 94.
Schmidt: Act. de la dionine dans les maladies des voies respirat., Nouv. rem. 1901, p. 85.
Vermes: La dionine en opthalmologie, N. rem. 1902, p. 139.
Winternitz: Ueb. d. Wirk. u. s. w., Pflügers Archiv. **80**, p. 344.

Wolffberg: Die Dionin-Opthalmie, Ther. Mon. 1900, p. 237.
Ditaïne.
Harnack (E.): Ueb. die pharmakolog. u. chem. Eigensch. des Ditains, Arch. f. exp. Pathol. 7, p. 126.
Diurétine, voy. Théobromine.
Diurétiques en général,
Dreser: Ueber Diurese und ihre Beeinflüss. d. pharmak. Mittel, Arch. f. exp. Path. 29, p. 303.
Hellen und Spiro: Ueber Diurese, Archiv f. exp. Pathol. 38 p. 368.
Jacobj (C.): Ueb. künstlichen Nierendiabetes, Arch. exp. Path. 35, p. 213.
Kessler: Versuche üb. die Wirk. einiger Diuretica, Diss. Dorpat 1877.
Klecke (v.): Ueber die Ausscheid. v. Bakterien durch die Niere und die Beeinflüssung dieses Processes durch die Diurese, Arch. f. exp. Path. 39, p. 173.
Koranyi (A. v.): Physiologische und klinische Unters. üb. den osmotischen Druck thierischer Flüssigkeiten, Zeitsch. f. kl. Med. 33, p. 1, 34, p. 1.
Leathes: Some experiments on te exchange between the blood and the tissues, Ct. f. m. W. 1896 n°. 8.
Raphael (A.): Ueb. die diuretische Wirk. einiger Mittel auf den Mensch, Arbeite des Pharm. Instituts in Dorpat X, p. 81.
Richter (P. F.); Diuretica und Glucosurie, Ztsch. f. kl Med. 35, p. 463.
Rüdel (G.): Ueber den Einfluss der Diurese auf die Reaktion des Harns, Arch. f. exp. Path. 30, p. 141.
Sobieranski (v.): Ueber die Funktion der Nieren und die Wirkungsweise d. Diuretica, Archiv f. exp. Path. 35, p. 144.
Tammann (G.): Die Thätigkeit der Niere im Lichte des osmotischen Drucks, Zeitsch. f. physik. Chemie 20, p. 180, Natw. Rundsch. 1897, p. 66.
Dormiol, Diméthyléthylcarbinol-chloral.
Fuchs, Goldmann, Koch: Dormiol, Nouv. rem. 1901, p. 211.
Meltzer: Dormiol, ein neues Schlafmittel, D. med. Woch. 1899, Ther. Beilage n°. 5.
Peters: Ueb. die Wirk. d. Dormiols, eines neuen Schlafmittels, Münch. med. Woch. 1900 n°. 14.
Schultze (E.): Dormiol, Neurol. Centralb. 1900 n°. 6.
Duboisine, voy. feuilles de myoporoïdes.

E.

Eau de laurier cerise, Acide cyanhydrique, Cyanogène, Cyanures, etc.
Antal: Sur un antidote de l'acide prussique, Nouv. rem. 1894, p. 438; Ther. Monatsch. 1894. p. 470.
Arnold (A. B.): Case of poisoning by the cyanide of potassium, Amer. Journ. of med. Sciences 1869, n°. 30; voy. Blyth Poisons, 1884, p. 180.
Belky: Beitr, z. Kenntn. d. Wirk, gazförmiger Gifte, Jhrb. f. Thch. 1885, p, 184.
Bisschoff: Ueb Vertheil. d. Miften im Organism. d. Menschen in Vergiftungfällen, Jhr. f. Thchem. 1883, p. 83.
Boehm et Kny: Ueb. die physiol, Wirk. d. Blausäure, und d. angeblichen Antagonismus v. Blaus. u. Atropie, Archiv f. exp. Parh. 2, p. 8.
Bokorny (Th.): Vergl. Stud. üb. die Giftwirk, versch. chem. Subst. auf Algen, Pflügers Archiv 64, p. 288.
Broeker: onderzoek betreffende het aqua lauroc., Ned. Tijd. van Gen. 1867, 2e afd. p. 81—86.
Bulsw (K.): Ueb. d. Verhalten einiger Benzaldehyd-derivate auf den Organism. Pflüger's Archiv 57, p. 93.
Bunge (B.): Ueb. die Wirk. des Cyans auf dem thier, Organismus, Archiv f. exp. Path. 12, p. 41.
Burck (v.): Ueb. die Wirkungs-kraft des Cyannatriums, Diss. Kiel 1895.
Cantani (A.): Farmacologia clinica, 2e Edit., Vol. III, p. 149—171.
Chaleux: Un cas mortel d'intoxicat. par le cyan. de mercure, Nouv. rem. 1900, p. 71.
Coester: Beitr. zur Wirkung d. Cyanamid. Diss. Kiel, 1895.
Cohn (R.): Ueb. d. Auftreten v. Benzamid i. Harn nach Darreichung v. Benzaldehyd, Zeitsch. f. phys. Chem. 14, p. 203.
Colin: Emploi du cyanure de mercure en opthalmologie, Thèse Bordeaux, 1897; Nouv. rem. 1898, p. 533.

Donath: Schicksal d. Morphins im Organismus, Pflügers Archiv 38, p. 174.
Dunstan et Henry: Poison du lotus, Nouv. Rem. 1901, p. 303.
Egeling (Guldenstein): Ueb. d. Bild. von Cyanwasserstoffsäure bei einem Myriapoden, Pflügers Archiv 28, p. 576.
Escat: Traitement de la blennorrhagie par le cyanure de mercure. Nouv. remèd. 1899, p. 119.
Falk (F.): Ueb. die Wirk. einiger Körper in sogen. stat. nascendi, Virchow's Archiv. 99, p. 65.
Framget et Laffay: Rech. exp. sur l'act. des inj. sous-conjonctivales de mercure, etc. Nouv. rem. 1897, p. 39.
Frohner: Versuche üb. d. antipyr. Wirk. d. Blausäure, Ctb. f. m. W. 1887, p. 640.
Froschauer: Ueber einig toxicol. Exp., Ctb. f. med. Wiss. 1874, p. 68.
Gendre (A. v.): Ueb. d. Einfl. d. Nervensyst. auf die Todtenstarre, Pfl. Archiv 35, p. 46.
Geppert (J.): Ueb. d. Wesen d. Blausäure-Vergift., Ztsch. f. kl. Med. 15, p. 208.
Giacosa: Die Gifte d. Cyangruppe, Jhrb. f. Thch. 1885, p. 93.
Greshoff (M.): Mitth. aus dem chem. pharmak. Laborat. zu Buitenzorg. Natw. Rundschau 1891, p. 180, 181.
Harnack u. Witkowski: Beeinfluss. d. Froschherz-centren durch einige Subst. a. d. Choralgruppe. Archiv f. exp. Path. 11, p. 19.
Heymans et Masoin: Hyposulfite de soude et cyanure de potasse, Arch. intern. de phmd. 3, p. 359; La toxicité diachronique de quelques composés cyanogénés, ibid. 7, p. 297.
Hiller u. Wagner: Ueber die Wirk. d. Blausäure, Ct. f. med. Wiss. 1877, p. 579, p. 593.
Högyes: Vergift. m. Bittermandelöl u. Mirbanöl, Th. Mon. 1894, p. 470.
Itner: Beitr. z. Geschichte d. Blausäure, Freyburg u. Constanz 1809.
Jaksch (R von): Vergift. mit Hydrarg. oxycyanat., Prag. med. W. 26, nº. 10.
Kobert (R.): Ueb. Cyanmethaemoglobin u. d. Nachweis d. Blausäure, Stuttgart, 1821; Lehrbuch d. Intoxicationen, Stuttgart, 1893.
Kossa: Ka-permang. als Gegenmit bei Cyanvergift., W. med. Woch 1892, nº. 30. Zur Therap. d. Cyanvergiftungen, Ctb. f. med. Wiss. 1894, p. 288.
Külz: Ueb. die Wirk. d. Cyanchloralhydrats, Cent. f. med. Wiss. 1872, p. 318.
Lang (S.): Ueb. die Umwundlung des Acetonitrils, Arch. f. exp. Path. 34, p. 281; Studien über Eetgift.-Therapie, Ueb. Entgiftung d. Blausäure, Arch. f. exp. Path. 36, p. 75, 76.
Lewisson: Toxkiol. Beobacht an entbluten Froschen, Reicherts u. Dubois-Reymond's Archiv 1871, p. 346, Ctb. f. med. Wiss. 1871, p. 525.
Loew: Ueb. die Giftwirk. d. Hydroxilamins, Pflügers Archiv 35, p. 525.
Loewi: Zur quantit. Wirk. d. Blausäure u. s. w. auf das Froschherz, Arch. f exp. Path. 38, p. 129.
Luton: Emploi des cyanures contre le rhumatisme articul. aigu, Ctb. f. m. W. 1875, p. 40.
Masoin et Verbrugge: Du rôle de l'oxygène dans la coloration du sang. pendant l'intoxic. par le cyanure de pot., Arch. Intern. de pharmac. 3, p. 369.
Meltzer (G. J.): On absorption of strychnine and hydrocyanic acid from the mucous membrane of the stomach, Cent. f. all. Path. 1897, p. 973.
Meurice (J.): Intoxic. et désintoxicat. de différents nitriles par l'hyposulite de soude, et les sels métalliq., Archiv intern. de pharmacod. 7, p. 11.
Meyer (H.): Ueb. einige pharmakol. React. der Vögel- und Reptileniris, Arch. für exp. Path. 32, p. 107.
Meyer (W.): Beitr. z. Kenntniss d. Wirkung d. Bromcyan, Diss. Kiel, 1896.
Morishima: Ueb. d. Entgiftungs-vermögen des Natr.-thiosulfats gegen Iodcyan, Arch. internat. de pharmacodyn. 7, p. 273.
Murray: Apparatus medicaminum, III, p. 213, Göttingae, 1784.
Nuysink et Pitloo: Onderzoek over het cyaangehalte van aqua lauroc., Ned. Tijdschr. v. Gen. 1867, 1e Afd. p. 465—467.
Orfila (M. P.): Traité des poisons, 1818. De l'acide hydrocyanique Tome II, p. 191—212.
Paschles; Versuche über die Umwandl. d. Cyanverb. im Thierkorper, Arch. f. exp. Path. 34, p. 281.
Pflüger (E.): Ueb. Warme u. Oxyd. d. lebendigen Materie, Pflügers Archiv 18, p. 247.

Preijer (W.): Die Blausäure, physiol. untersucht, Bonn. 1868—1870; Ueber den Antag. d. Blausäure u. d. Atropins, Arch. f. exp. Path 3. 381.
Richter: Ueber Cyan-vergiftung. Ctrbl. f. med. Wiss. 1894, p. 512.
Rudolph: Beitr. zur Kenntn. d. Wirkung d. Cyankaliums, Diss. Kiel, 1891.
Soave: Sulla funzione fisiol. dell' acido cianidico nelle piaute, Arch. de pharmacod. **5**, p. 188.
Souwers: A case of pecul. pois. by cyanide of potass., Cent. f. m. W. 1878, p. 726.
Störk (Ant.): Libellus, que demonstratur stramonium, hyosciamum, aconitum non solum, etc. Vindobonae, 1762.
Taube: Ein Beitrag zur Wirk. d. Aqua amygl. amarar., Diss. Greifswald, 1888.
Theben: Beitr. zur Kenntnis d. Wirk. d. CyK. Diss. Kiel, 1095.
Treub (M.): Ueb. die Localisat, d. Transp. u. d. Rolle d. Cyanwasserstoff-säure im Pangium edulè, Natw Rundschau 1896, p. 196.
Ven (v. d.): Over het cyaanwaterstofzuur bij de prunaceae, Dlss. 1898, Amsterdam.
Wagner, voy. Hiller.
Wichmann: Ueber Antropin-wirk. in einen Fall von Vergift. mit Cyk. Ther. Monatsh. 1891, p. 140.
Willmans: Die directe Erregung der Athmungs-centra durch den Weingeist, Pflügers Archiv **66**, p. 195, 196.
Zeynek (R. v.): Ueb. krystall. Cyanhaemoglobin, Ztsch. f. phys. Chem. **33**, p. 426, Ctf. f. m. W. 1900, p. 880.

Eaux azotées. voy. Eaux minérales.

Eaux minérales arsenicales.
Duhourceau: Du rôle thérap. de l'azote gazeux dans les eaux minérales, Bull, gén. de thér. 1897, p. 505, 15 Juin.
Robin et Binet: Ibid.

Eaux minérales antiarthritiques. Voy. Eaux minérales.
Binz (C.): Berl. klin. Woch. 1892, n⁰. 15.
Dronke und Ewald: Berl. kl. Woch. 1892, n⁰. 19 et 20.
Heutz et Cathelineau: Essai de chimie biologique, appliquée a l'étude des eaux minérales de la Bourboule, Paris, Société d'éditions scientifiques.

Eaux minérales (lithontriptiques et antiarthritiques).
Alafberg: Zur Behandl. der harnsäuren Diathese, Münch. med. W. 1892, n⁰. 10.
Aronsohn (E.): Die Auflösung eines harnsäuren Blasensteines durch das Emser Wasser, Berl. kl. Woch. 1892, n⁰. 4.
Fürst: Künstlich corrigirte oder natürliche Mineralwasser i. d. Therap. der harnsäure Diathese, D. med. Zeit. 1891, n⁰. 73 en 74.
Mordthorst, *Voy. Pipérazine.*
Pfeiffer (E.): Die Natur und Behandlung der Gicht, Verhandl. d. Congresses f. i. Med. 1889, p. 166.

Ecorce de Condurango.
Bardet (G.): Considérat. pratiques sur quelques nouvelles drogues: Condurango Nouv. rem. 1897, p. 65.
Bargioni (C.): Ricerche sul potere tossico del Condurango, Rendi-conti del Laborat. di materia medica in Firenze 1894/1895, p. 25.
Bocquillon et Perret: Composition, action et usage du condurango, Nouv. rem. 1895, p. 102, 123.
Brunton (T. L.): Physiological action of condurango, The Lancet 1884, I, p. 112.
Friedreich (N.): Ein Fall von Magenkrebs, Berl. kl. Woch. 1874, n⁰. 1.
Güntz (J. E.): Furunculosis nach innerlichem Gebrauch von Condurango, Cent. f. med. W. 1880, p. 944.
Guyenot: Du condurango et de la condurangine, Bull. génér. de thér. 1890, 30 Aug. p. 166.
Hasse: Zur Krebsheilung, Virchow's Archiv. **146**, p. 209.
Hoffmann (A.): Klinische Beobachtungen über die Wirkung d. Condurangorinde bei Carcinom, Diss. Basel 1881, Ctb. f. med. Wiss. 1882, p. 271.
Hulke: Condurangoroot in cases of cancer, Med. Tim. and Gazette 1871, p. 556.
Jukna: Ueber Condurango, Diss. Dorpat 1889, Kobert's Arbeite aus dem pharmocol. Lab. in Dorpat IV, p. 81.
Kobert (R): Ueber das resp. die wirksamen Principien der Condurangorinde, Husemann's Jahresb. 1889, p. 422, Petersb. med. Woch 1889.

Lehmann (L.): Over condurango, Werken van het Gen. van Nat. Gen. en Heelk. 1871/1872.

Lemoine: Le condurango dans le traitement des doulours stomacales, Nouv. rem. 1898, p. 311.

Riess (L): Ueb. den Werth. d. Condurango-rinde bei dem Symptomen-bild des Magencarcinoms, Berl. kl. Woch. 1887, n⁰. 10.

Wagner: Archives générales de médecine, Févr. 1892.

Ecorce de Coto, Cotoïne, Paracotoïne.

Albertoni (P.): Ueb. die Wirk. des Cotoïns und des Paracotoïns, Arch. f. Path, **17**, p. 291.

Baelz: Paracotoïn gegen Cholera, Centralb. f. med. Wiss. 1878, p. 482.

Burkart: Cotorinde und Cotoïn, Wurtemb. med. Corresp.-Blatt. 1876, n⁰. 20.

Ciamiççian et Silber: Sur l'hydrocotoïne, Archiv. ital. de biol. **15**, p. 464.

Gietl (von): Versuche über die med. Wirksamk. der Cotorinde, Arch. de Pharm. 1875.

Pribram: Ueb. Cotopraeparate und deren Nutzen bei d. Diarrhee d. Kinder, Prag. med. Woch. 1880, n⁰. 31.

....Das aetherische Oel der Parocoto Rinde, Pharmac. Centralhalle 1893, p. 250.

Ecorce de Monesia.

Derosne (B.), Henry (O.) et Payen (J. F.): Examen chimique et médiçal du Monesia, Paris 1841.

Rosanow: Cortex Monesiae als Expectorans, Pollatschek's Therap. Leistungen 1886, p. 73.

Ecorce de Pambotano.

Dujardin-Beaumetz: Dictionn. de thérapeutique. Supplément 1895, p. 590.

Ecorce de Québracho, Bois de Québracho, Aspidospermine-spermatine-samine, Hypoquébrachine, Québrachamine, etc.

Coronedi (G.): Saggio die un studie critico sperimentale intorno all'azione del quebraco blanco, Ann. d. farmac. e chimeca 1899, fasc. 11—12.

Ellis (W. P.): Quebracho i. d, Behandl. der Dyspnee, Ther. Mon. 1888, p. 250.

Eloy et Huchard: De l'act. antithermique des alcal. du Québracho, Union médicale 1884, n⁰. 137, Ctb. f. m. Wiss. 1885, p. 77; L'écorce du québracho blanco et ses principes actifs, Arch. de phys. norm. de path. 1886, n⁰. 3.

Guttmann: Ueber Wirk. und Anwend. versch. Aspidospermin-praeparate, Arch. f. exp. Pathol. **14**, p. 451.

Harnack u. Hoffmann: Ueber die Wirk. der Alkaloide aus der Quebrachorinde, Zeitschr. f. klin. Med. **8**, d. 471.

Maragliano: Quebracho, Aspidospermin u. Quebrachin, Centralbl. f. med. wiss. 1883, p. 771.

Meier (Joh.): Beitr. z. Kenntn. d. Wirk. des Aspido-spermins, Diss. Kiel, 1891.

Péron: Estudio sobra la corteza del quebracho blanco, Riv. med. quir. Buenos-Ayres 1878—1879.

Penzoldt (F.): Quebracho (und sein günstiger Einfl. auf. verschiedene Formen d. Dyspnoe, Berl. klin. Woch. 1879, n⁰. 19; Einiges über de Wirk. der Aspidospermins, ibid. 1880, n⁰. 40.

Simony Nieto: Voy. Dujardin-Beaumetz, Dict de thérap IV, p. 348 (2e Edition).

Ecorce de Quillaya.

Goldsmidt (T.): Ueber Quillaja Saonaria, Bayerisches ärztlich. Intelligenzblatt, 1886, p. 715.

Kobert (R.): Ueber ein Ersatzmittel d. Senega, Centbr. f. kl. Med. 1885, n⁰. 30; Ueber Quillajasäure, Ein Beitrag zur Kenntniss d. Saponingruppen, Arch. f. exp. Path. **23**, p. 233.

Merck (E.): Verzeichniss sammtlicher Praeparate, 1897, p. 11.

Ecorce de quinquina.

Galama (S. J.): Verhandeling over het gebruik der kina, uitgegeven door het Provinciaal Utrechtsch Gen. voor K. en W., Utrecht, Altheer 1832.

Gelder (H. van) Extr. chin. liq de Vrij, Berichte der pharm. Gesellsch. 1895, p. 112, Pharmac. Centralh. 1195, p. 278.

Gorkom (M. K. W. v.): Sur la culture de différentes espèces de quinquina à Java, Compte Rendu du Congrès d'Amsterd., 1879 II, p. 344.

Stoeder (W.): Alkaloidenbepalingen van Java-Kina, N. T. v. Pharm. Sept. 1874; Over roode Java-kina en daaruit bereide praeparaten, ibid. Nov. 1876; Dispenseervormen voor roode Java-kina, N. T. v. Geneesk. 1877, p. 81.

Vrij (I. E. de): De Kinakultuur op Java en Britsch-Indië, 1864 's Gravenhage, enz.; Extr. Chinae liq. en China liquida, Ned. Tijdschr. v. Gem. 1895, n⁰. 75.

Verwey: China hydrobromata, Pharm. Centrh. 1895, p. 278.

Ecorce de Sassafras, Voy. Safrol.

Ephédrine, Ephreda vulgaris..

Brekhtine: Contrib. à l'act. thér. de l'ephedra vulgaris, Nouv. rem. 1891, p. 373; Des propriétés antirhumatism. de l'Ephedra vulg. ibid., p. 456.

Dogiël, Zassietzky en Levacheff: Sur l'action thér. de l'Ephedra vulgaris, Nouv. rem. 1894, p. 439.

Geppert, voy. Groenouw.

Gratze: Zur Ephedra Wirk.? Ther. Mon. Oct. 1895, p. 556.

Groenouw: Solut. d'éphédr. et d'homatropine pour produire une mydriase de courte durée, Nouv. rem. 1895, p. 212, D. med. Woch. 1895, p. 161.

Mnira (H.): Ephedrin, ein neues Mydriaticum. Berl. kl. Woch. 1887, p. 459.

Takahashi et Muira: Ueb. die pupillenerweiternde Wirk. d. Ephedrins Mitth. d. Japan. Univ. in Tokio, I, p. 225.

Epiosine.

Vahlen: Die chem. Constit. des Morphins in ihrer Beziehung z. Wirk., Archiv f. exp. Path. **47**, p. 395.

Ergotine, Ergotinine, Ergotinol, Acide ergotinique, Ergotoxine, voy. Seigle ergoté.

Erythrophloeum guineense Erythrophléine.

Brunton (T. Lauder) and Pyre: On the action of cascabark, St. Bartholomews, Hospit. Reporte **12**, p. 125 (1876).

Harnack (E.) n. Zabrocki: Unters. über das Erythrophloein, den wirksamen Bestandtheil d. Jassy-Rinde, Archiv. f. exp. Path. **15**, p. 403; id. Ueber Erythrophloein, Ph. Centralh. 1895, p. 532.

Sée (Germain): L'érythropléine, médicament cardiaque, Semaine médicale, 1891, n⁰. 49.

Essence de térébenthine pure.

Betz: Terpentin-Einreibung gegen Acne rosacea, Memorabilien 1896 n⁰. 5.

Brassert: Kurze Mitth. üb. zwei Desodorantien, Ther. Monatsh. 1894, p. 425.

Brémond fils: Bains térébenthinés, leur emploi dans le traitement du rhumatisme. Paris, Baillière, 1876.

Bush: Exp. Versuche üb. die Wirks. d. Terpentinöls als Antidot bei der acuten Ph.-Vergiftung, Diss. Dorpat 1892; Nouv. rem. 1892, p. 364.

Carreau: Terpentinöl in hohen Dosen bei Ict. gravis, D. med. Woch. 1891.

Chapman: The therapeutical use of turpentine, Lancet 1891, p. 1220.

Christmas-Dirckenek, Holmfeld: Das Terpentinöl als Antisepticum, Fortschrifte der Medizin 1887, n⁰. 19.

Edlefsen: Zur Behandlung des Blasenkatarrhs, D. Arch. f. kl. Med. **19**, p. 82.

Emyes (M.): Terpentinöl gegen Epistaxis, Ther. Mon. 1888, 623.

Fröhlich: Terpentinkapseln, Münch. med. Woch. 1893, n⁰. 56.

Galtier: Tepentinöl gegen Tollwuth, Ther. Mon. 1891, p. 560.

Gingeot: Pneumonie grave traitée par les injections sous-cutanées d'essence de térébenthine et suivie de guérison, Nouv. rem. 1895, p. 258.

Grisar (V. v.): Exp. Beiträge Pharmakodynamik d. aetherischen Oele, Diss. Bonn 1893.

Harë (H. A.): The physiol. act. of the oil of terpentine, Americ. med. News 18887, Nov. 10.

Kobert und Köhler: Unters. über die physiol. Wirkung des sauerstoffhaltigen Terpentinöls, Ctbl. f. med. Wiss. 1877, p. 129.

Kontontloff: Contribut. à l'influence de l'essence de térébenthine sur les fonctions stomacales chez les sujets bien portants, Nouv. rem. 1893, p. 312.

Kunowski: Die aeth. Oele als Anaesthetica dolorosa, Diss. Berlin 1888.

Krynsko: Zur Beeinflüss. malign. Tumoren durch künstl. hervorgerufene aseptische Eiterung, Centr. f. Chirurg 1895, n⁰. 30.

Lewentaner: Zur Wirkung des Ol. Terebinth. bei Diphterie resp. Krup, Ctbl. für klin. Med. 1887, n⁰. 3, 17.

Mac Muller Essence de térébenthine dans les fièvres continues d'origine palustre, Noue. rem. 1891, p. 160.

Mazzi: Contribut. à l'étude de l'act. des balsamiques dans le traitement des maladies broncho-pulmonaires, Revue de Mosso 1894, p. 51. Archiv. ital. de biologie.

Morel Lavallée: Éruption généralisée consécutive à des frictions térébenthinées locales, Centr. f. Chir. 1892, p. 666.
Paldrock: voy. *Angioplégiques.*
Peabody: Terpentinöl gegen Diphtherie, Ther. Monatsh. 1899, p. 488.
Petrescu (Z.): Sur le traitement de la pneumonie, de la tuberculose, et de la fièvre typhoide, Roumanie médicale 1893, p. 23.
Prins (K.): Terpentijn als bloedstelpend middel, Diss. Amsterdam 1896.
Ralfe (C. H.): On the use of turpentine in the treatment of renal calculi and gallstones, Lancet, Dec. 1891, p. 1270.
Reinhard: Ein Fall v. Terpentin-intoxication in Folge Einathmung v. Terpentinöl, D. med. Woch. 1887, n⁰. 13.
Roese: Terpegtinöl bei Diphtherie, Ther. Monatsh. 1887, p. 389.
Roessingh: voy. *Phosphore.*
Sasse (I. Azn.): Ueber Terpentinöl als Haemostaticum, Ther. Monatsh. 1895, p. 83, voy. aussi Ned. T. v. G. 1894, p. 539; Brieven, Med. Weckblad 1894.
Schwengbeck (W.): Ueber Wirk. u. therap. Verwerthung der Injectionen von Terpentinöl, Diss. Greifswald 1885, Julius Abel.
Szigethy: Préparation d'une essence de térébenthine inodore, Nouv. rem. 1897, p. 535.
Verbruggen: Ein Fall v. Vergift. d. Ol. Terebinth., Ther. Monatsh. 1891, p. 61.
Walker: Zdr Anwendung d. Terpentinöls, Ther. Mon. 1897, p. 63.
Wood (H. C.): Med. New. 1890, p. 213 et 214; Therapeutics, its principles and practice 1891, p. 765.
Younge (James): Currus triumphalis e terebintho 1678, voy. Prins: Terpentijn als bloedstelpend middel, p. 60—69.

Ether acêtique, acêtate éthylique.
Vogel: Unters. über die Wirk, einiger Säure-äther. Pfl. Archiv 67, p. 141.

Ether chloré, voy. Chlorure d'éthyle, Kélène.

Ether (v. König).
Kölliker (Th.): Locale Anesthesie mit Königs Aether, D. m. W. 1894, 22 Nov.; Ther. Mon. 1895, p. 166.
Liebreich ad vocem Aether. Börners Kalender, 1894.

Ether monobromique. Bromure d'éthyle.
Brision: Gefahren d. Bromaethyl-Narkose. Ther. Mon. 1892, d. 623.
Dreser (H.): Zur Pharmakol. d. Bromaethyls, Arch. f. exp. Path. 36, p. 285.
Duplay (S.): Mort par le bromure d'éthyle, Nouv, rem. 1894, p. 208
Gilles: Berl. kl. Woch. 1892, n⁰. 8 en 9.
Gleich: Ein Todesfall bei Bromäthylnarkose, Ther. Mon. 1892, p. 431.
Gunzborg: Les effets pharmacol. du bromure d'éthyle, Bull. gén. de thérap 1893, p. 141.
Halter: Die Bromaether-Narkose, Ther. Mon., 1890, p. 251.
Heymans: Le bromure d'éthyle comme anesthésique opérat. chez les céphalopodes, Arch. internat. de pharmacod. 3, p. 375.
Hirsch: D. Bromaether u die Bromaether-Narkose, Ther. Mon, 1888, p. 556.
Jendritza: Ein Fall v. Bromaethylvergift., Ther. Mon. 1892, p. 152.
Martin: De l'anesthésie pas le bromure d'éthyle, Nouv. rem. 1894, p. 322
Montgomery: Bromure d'éthyle pendant le travail, Nouv. rem. 1892, p. 489.
Nunneley: (Th.): On anaesthesia and anesthetic substances generally, Worcester 1849.
Pauschinger: Ueb. Bromaethyl, Münch. med. Woch. 1887, n⁰. 30.
Pitsch: De l'emploi du bromure d'éthyle comme anesthésique dans les cas d'extract. dent. multipl, Nouv. rem. 1897, p. 643.
Regli: Influence du bromure d'éthyle sur le coeur et les reins, Nouv. rem. 1892' p. 476.
Remi: Gemischt. Bromaether-Chlorof.-Narkose mit tödtlichen Ausgang, Ther. M. 2893, 250.
Scheps: Das Bromaethyl u. seine Verwendbarkeit bei zahn-ärtzllchen Operat Diss. 1887. Ther. M. 1887, p. 51.
Scherbatscheff: Wirk. u. Nachwirkung d. Bromaethylens u. Bromaethyls, Arch. f. exp. Path, 47, p. 1.
Segond: Discussion sur l'anesthésie par le bromure d'éthyle, Nouv. rem. 1894, p. 226
Serullas: 1827
Sinell: Ein Beitr. z. Bromaether-Narkose, Ther. M. 1894, p. 506.
Szumm: Das Bromaethyl u. die Bromaether-Narkose, Ther. M. 1888, p. 155, 226.

Turnbull (L.): The advantages and accidents of artificial anaesthesia, Philadelphia, 1879. Exp. on the physiol. properties of hydrobromic ether, Trans-med. Soc. Philad. 1878, p. 220—225.
Witzel: Bericht üb. 465 Bromaether-Narkosen, Ther M. 1891, p. 598.

Ether, Ether sulfurique.

Arnosan: Des névrites consécutives aux injections hypodermiques d'éther, Gaz. hebdomad., 1885, n⁰. 2.
Arloing: Mort par l'éther, Nouv. remèd. 1894, p. 321.
Bélure (E): De l'éthéromanie, Paris 1885.
Bowditch (H. P.): The act. of sulphuric ether on the peripheral nervous system. Am. journ. of med. sciences 1889, p. 444, Ctb. f. m. Wiss 1887, p. 499.
Bruns (V. v.): Zur Aether-narkose. Berl, klin. Woch. 1895.
Buxton and Levy: The effects of inhalation of cert. anesthetics on the kidneys. Brit. med. Journ. 1900, 22 Sept.
Carter (R. W.): Thermo-ether inhaler, Med. Time and Hospit. Gaz. 1895 24 Aug.
Chalot: L'éther comme anesthésique de choix, et son meilleur mode d'administration, Rev. de Chirurg, 1894, p. 353.
Chindame: Eine neue Methode gegen Ischias, Therap. Leistungen 1892, p. 204.
Claudi: Lavement à l'éther dans l'occlusion intestinale, Nouv. rem. 1893 p. 225.
Cohn: Ueb. d. Missbrauch d. Aethers, Husemann's Jhrb. üb. 1898, p. 376.
Csiky: Rech. expérim. sur la narcose par l'éther, Nouv. rem. 1899 p. 324.
Dendrinos (G.): Ueb. d. Leistungsverm. d. motorischen Froschnerven i. d. Aethernarkose, Pfl. Archiv. 8, p. 98.
Diéballe: Ueb. die quantit. Wirk. versch. Stoffen. Arch. f. exp. Path. 34, p. 136.
Donders (F. C.): Dood door aetherisatie, Ned. Lancet 1849—1850, p. 377—388,
Doyer (J.): Albuminurie na aether- en chloroform-narkose, Diss. Amst. 1894.
Dreser: Die Dosirung der Inhalations-anaesthetica, Arch. f. exp. Path. 37, p. 375.
Elfstrand: Beob. üb. d. Wirk. einiger aliphatischen Kohlenw. verglichen mit denjenigen des Aethers, u. s. w. Arch. f. exp. Path. 43, p. 434.
Emmett (Th.): voy. Doyer l. c. p. 7.
Falkenheim: Die Lähm. nach subcut. Aeth. Injekt., Ctb. f. m. W. 1888, p. 975.
Foy (G.): C. W. Long, The discoverer of ether anesthesia, Janus 5, p. 235, 285.
Friedlander: Ueb. zwei d. Aether-Behandl' geheilte Fälle v. Hernia incarc., Wien. med. Woch. 1896, n⁰ 1.
Gallois: Traitement de la dyspnée urémique par l'éther, Gaz. hebd. 1897, p. 710.
Gil: Traitement des maladies infectieuses, qui ont leur origine dans le tube digestif, Revue intern. de bibliogr. médic, p. 345.
Grachich: Ammon. et éther dans le stade algide du choléra, Nouv. Remèd. 1890, p. 582.
Grossmann: Die Aether-narkose, D. med. Woch. 1894, n⁰. 21.
Hamm: Die Behandl. v. Neuralgien u. Kopfschmerzen d. d. Aetherspray, Ther. Mon. 1888, p. 549.
Hart (E.): Ether drinking, its prevalence and results, London 1891.
Heymans (F.): Sur l'action toxique et antiseptique du chloroforme et de l'éther, Ann. de la societé de Méd. de Gand. 1892.
Hoffmann (C.): Diatribe chymico medica de acido vitrioli viniso, 1733 Nurnberg.
Julliard: voy. Borrell—Deroide: Le masque de Julliard, Paris 1895.
Juncker: Juncker's Apparat, voy. Kappeler.
Kappeler: Ueb. Aether-u Chloroform-Narkosen. Ther. Mon. 1890, p. 244.
Kionka: Ueb. Chlorof u. Aether Narkose. Arch. internat, de pharmacodyn. 7, p. 475.
König: Die Narkose-frage, Berl, klin. Woch. 1894, n⁰. 52.
Kronecker (H.): Ueb. die Wirk. d. Aethers auf das Froschherz, Verh. physiol. Gesellsch. Berlin, März 1881; Chloroform versus Aether, Corresp. Bl. f. schw. Aerzte, 1889; Chloroform- oder Aether-narkose, D. m. Woch., 1896. n⁰, 48 p. 49.
Krohne und Sesemann: Regulating inhaler, Med. T. and Hosp. Gaz 1895, Aug.
Lach: De l'éther sulfurique, Paris, Labbé, 1847.
Liebreich (O.): Subcut. Aether-Injekt. Röhrchen, Ther. Mon. 1900, p. 282.
Lyncker: Bruch-Einklemming u Aether-Behandl. Ther. Mon. 1894. p. 85.
Michaelis: Zur Technik d. Aether-Narkose, Ther. Mon. 1894, p. 348.
Mikuliez: Chloroform oder Aether, Berl. kl. Woch. 1894, n⁰. 46; Zur Aether-narkose, ibid. 1894, n⁰. 51.
Neumann: Ein weiterer Fall v. Lähm. d. subc. Aether-Injekt., Neurol. Centrblt. 1885, n⁰. 4

Eudermol, voy. Nicotine.

Euphorine.

Colosanti (G.): L'azione battericida dell' euforina, Boll. dell' Accad. R. medica di Roma, Anno XX, fascicol. unico 1894.

Curti (E.): Studi terapeutici e batteriologici sull' Euforina, Boll. dell' Accad. R. med. di Roma, Anno XVIII, fascicolo VIII, 1893.

Giacosa: L'azione fisiologica dell' euforina e di alcuni coroi analoghi, Giorn. della R. Acc. medica di Torino **38**, p. 889, 1890.

Peroni: Dell' euforina in alcune dermatosi commune, etc. Giorn. dell Accad. R. med. d. Torino **39**, p. 31, 1891.

Euphthalmine.

Hinshelwood: Das Gebrauch. d. Euphthalmins als Mydriat., Therap. Leist. 1899, p. 92.

Treutler: Sur un nouveau mydriatique: l'euphthalmine, Klin. Monats. für Augenheilk. 1897, n°. 9.

Vinci (G.): Ueb. die Wirkungsweise des Euphthalmins nebst Bemerk. über die Bed. der Amygdalgruppe f. d. Mydriat. Wirk., Ther. Mon. 1899, p. 665.

Vossius: Ueb. Euphthalmin, ein neues Mydriaticum, Husemann's Jahresb. f. 1897, p. 400.

Euquinine.

Bonanone: L'euchinino nella malaria, Policl. Supplt°. **5**, p. 720.

Cassel: Ueber Euchinin gegen Tussis convulsiva, Ther. Mon. 1899, p. 90.

Goliner: Therap. Mitth. über Euchinin, Ther. Mon. 1897, p. 337.

Merck: Jahresb. über 1896, p. 59.

Neumann: Ueber subkut. Chinin-Anwend. und über Euchinin, Ther Monatsh. 1899, p. 547.

Noorden (van): Ueber Euchinin, Centr. f. inn. Med. 1896, n°. 48.

Panegrosse: Nouv. contribution à l'action antimalarique de l'éthyl-carbonate de qüinine, Nouv. rem. 1897, p. 659.

Evonymus atropurpureus, Evonymine.

Meyer: voy. Schmiedeberg, Beiträge zur Kenntniss d. pharmakol. Gruppe des Digitalis, Archiv f. exp. Path. **16**, p. 163.

Exalgine, Méthylacétanilide.

Bardet: Act. thérap. de l'exalgine ou méthylacétanilide, Comptes rendus du Congrès Intern. de thér. Paris 1889, p. 85.

Dujardin-Beaumetz: Dict. de thérapeutique, Supplément p. 329—336.

Marandon de Montyel: De l'éxalgine chez les hallucinés, Bull. gén. de thér. 1893, p. 347.

Expectorants en général.

Duckworth (D): On nitre paper fumigation as an expectorant, Practitionner 1878, p. 321.

Eulenburg comp. Oertel: Respiratorische Therapie in Ziemmsen's Handbuch d. allg. Therapie, 1882, p. 166.

Kokin (P.): Ueber die secretorischen Nerven der Kehlkopfs und Luftröhrenschleimdrüsen, Pflügers Archiv **63**, p. 622.

Oertel (M. Z.): Respiratorische Therapie 1882, Leipzig Vogel.

Rossbach (M. L.): Ueber die Schleimbildung und die Behandl. d. Schleimhaut-Erkrankungen in den Luftwegen, Festschrift zur Feier des 300-jahrigen Bestehens d. Univ. Würzburg 1882, Leipzig.

Salès-Girons: Thérapeutique respiratoire, Paris, Masson 1858.

Siegle: Die Behandlung und Heilung d. Hals- und Lungenleiden durch Einathmungen, Stuttgart 1864.

Waldenburg: Die Inhalationen der zerstäubten Flüssigk., Berlin, Reimer 1864; Die lokale Behandl. d. Krankheiten des Athmungsorgane, Berlin, Reimer 1872.

F.

Feuilles de Belladone, Sels d'atropine, Sulfate d'atropine.

Albertoni: Wirk. einiger Arzneimittel auf das Grosshirn: Atropin, Arch. f. exp. Path. **15**, p. 258.

Albrand: Beobacht. üb. d. Vorkommen der sogenannten Fädchenkeratitis, Zehender's Monatsb. f. Augenh. **30**, p. 265.

Alms (H.): Die sensibele und motorische Peripherie in ihrem Verhalten gegen

die Körper der Physostigmin-Gruppe einerseits und der Atropin-Cocain-Gruppe andererseits, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1888 p. 416—424.
Anrep (B. von): Ueber chronische Atropin-vergiftung, Pflüger's Archiv. f. Physiol. **21**, p. 182.
Aufrecht: Ueber die sekret. hemmende Wirk. d. Atropins, Die Praxis 1896, n°. 19.
Bandler: Wirk. d. elektr. Stroms und v. Herzgiften auf das Daphniën-Herz, Arch. f. exp. Path. **34**, p. 398.
Berton: L'atropine contre la diarrhée séreuse des nourrissons, Nouv. remèd. 1899, p. 335.
Binz (C.) Ueb. die erregende Wirk. d. Atropins, D. med. Woch. 1887, n°. 2; Centr. f. klin. Med. 1891. 19 Dec.; Drei Fälle v. Vergift d. Atropin, Centr. f. klin. Med. 1893, n° 2; Ein Fall arzneil. Vergift d. Atropin, Berl. klin. Woch. 1895, n°. 45.
Blumenau: Brit. med. Journ. 1892, 3 Dec.
Boehm: Ueb. die physiol. Wirk. d. Pseudoaconitin, Arch. f. exp. Path. **1**, p. 392, 392; u. Kuy: Ueb. die phys. Wirk. d. Blaus. u. d. angeblichen Antagonismus zwischen Blaus. und Atropin, ibid. **2**. p. 129.
Bonanni e Fubini: Sur le passage de l'atropine dans le lait, Nouv. rem. 1891, p. 201.
Bongers: Ueb. die Ausscheidung, etc. Arch. f. expl. Path. **35**, p. 417.
Boone: Atropin-Injekt. bei Gonorrhoe, Ther. Monatsh. 1888, p. 200.
Brunton (T. Lander): Atropine as an antidote to poisoned mushrooms, Brit. med. Journ. 1874, 14 Nov.
Buchheim (R.): Ueb. die pharmak. Gruppe d. Atropins, Arch. f. exp. Path. **5**, p. 463.
Cames et Gley: Archiv. internat. de pharmacodynamie, I, p. 492.
Cantani (A.): Farmacologia clinica, 2a Ediz. III, d. 117—136.
Carpenter: Unused effects from the effects of atropine and homatropine in infants, Lancet 1892 Aug., p. 307.
Cavazzani e Soldaini: Lähmend. Einfl. d. Atropins auf die glycosecretorische Funktion der Leber, Jhrb. für Thierchem. 1897, p. 419.
Coutts: La belladone dans le traitement de la bronchopneumonie des enfants, Nouv. rem. 1899, p. 312.
Dimitriff: Atropine comme hémostatique, Nouv. rem. 1892, p. 115.
Donders: Over de vereischte hoeveelheid sulf. atr. tot dilatatie der pupil, Ned. Lancet 1853—1854, p. 533, voy. aussi de Ruiter.
Dunbar: Bellad. z. Linderung d. Reizung und z. Heil. gewisser Hautkrankheiten, Th. Monatsh. 1895, p. 220.
Eloy: Gazette hebd. 1895, n°. 18.
Elsasser: Atropin gegen Diphtherie, Ther. Mon. 1896, p. 441.
Erlenmeyer: Atropin bei Morphinismus, Ther. Monatsh. 1894, p. 14.
Falk u. Küster: Beiträge zu Wirk. d. Atropins, Diss. Kiel 1892, Huseman's Jahresb. 1892, p. 405.
Féré: Ueber Bellad. bei d. Behandl. d. Epilepsie, Ther. Monatsh. 1896, p. 395.
Ferranini: Quelques rapp. entre le chimisme et la motillité de l'estomac demontrés par l'action de l'atropine, Mosso Rev. d. trav. italien., Arch. ital. de biologie **25**, fasc. 2.
Filehne (W.): Einwirk. d. Morphins auf die Athmung, Arch. f. exp. Path. **10**, p. 452, 463.
Forlanini: Wirk. d. Atrop. auf die Chlorsecret. d. Magens bei übermässigen abscheid. v. Salzsäure, Ther. Mon. 1893, p. 190.
Fraser: An exp. research on the antagonism between the actions of physostigmin and atropin, Tsansact of the R S. Edinburgh 1872, p. 529.
Frenkel (Sofie): Klinische Beobachtungen, D. Arch. f. kl. Med. 1890, p. 542.
Fubini: Moleschott's Unters. 1891, p. 512.
Gottlieb (R.): Beitr. z. Physiol. und Pharmakol. d. Pankreassekretion, Arch f. exp. Path. **33**, p. 272.
Graser: Manom. Unters. über d. intraoculären Druck und dessen Beeinflüss. d. Atropin, Arch. f. exp. Path. **17**, p. 329.
Hammerbacher (Fr.): Ueb. d. Einfluss. des Pilocarpin und Atropin auf die Milchbildung, Pflügers Archiv. **33**, p. 228.
Harnack (E.): Ueb. die Wirk. d. Atropin, Archiv f. exp. Path. **2**, p. 307, **4**, p. 546; Die Wirk. d. Bleis auf den thier. Org., Arch. f. exp. Path. **7**, p. 17;

und Witkowski: Pharmak. Unters. üb. Physostigmin und Calabarin, ibid 5, p. 437; und Hafemann, Pharmakol. Studien am isol. Froschherzen, Arch. f. exp. Path. 17, p. 145.
Hausman: Zur Therapie d. Lungenblutungen mit Rücksicht auf Atropin, Ther. Mon. 1887, p. 8.
Hedbom (K.): Farmakol. Studier à det isol. och overlefv. dägdurshjertett, Upsala 1897, Sulph. atropicus, p. 112, 117.
Heidenhain (R.): Versuche und Fragen zur Lehre v. d. Lymphbildung, Pfl. Archiv 49, p. 209.
Heubach: Antagonismus zwischen Morphin u. Atropin, Arch. f. exp. Path. 8, p. 31 (1877)
Högyes: Wirkung einiger chem. Stoffe auf die Assoc. der Augenbeweg., Arch. f. exp. Path. 16, p. 101.
Höltzke: Z. phys. Wirk. d. Atropins, Ther. Mon. 1887, p. 153.
Husemann (Th.): Antag. u. Antidot. Studien; Chloral und Atropin, Arch. f exp. Pathol. 5, p. 437.
Jacobj (C.): Beitr. z. phys. u. pharmakol. Kenntniss d. Darmbeweg., Arch. f. exp. Path. 29, p. 204.
Jordan: Beitr. z. pharmakol. Gruppe d. Muskarins, Arch. f. exp. Pathol 7, p. 17.
Kahler und Soyka: Kymografische Versuche über Jaborandi, Arch. f. exp. Path. 7, p. 457.
Kny voy. Böhm.
Kobert (R.): Atrop. comme antid. de la morph. et de l'opium, N. rem. 1890, p. 179.
Kochs (W.): Atropin bei Morphinismus, Ther. Mon. 1893, p. 539.
Köhler: Exp. Beitr. z. Kenntniss d. Herzwirk des Calabar, Antagonismus d. Herzwirk. n. Atropin und Calabar bei Froschen, Arch. f. exp. Path. 1, p. 280.
Krehl und Romberg: Ueb. die Bedeut. d. Herzmuskels und d. Herzgangliën fur die Herzthät. d. Säugethieren, Arch. f. exp. Path. 30, p. 85.
Kuster voy. Falk.
Lazzaro e Pittini: Azione dell' atropina sulla secrezione urinaria, Policl. med. Supp. 3, p. 1045.
Lenhartz: Exp. Beiträge z. Kenntniss d. acut. Morph. Vergiftung des Antagonismus, zwischen Morphin u. Atropin, Arch. f. exp. Path. 22, p. 337.
Lépine (R.): L'atropine doit elle être rayée de l'arsenal thérap.? Semaine médic. 15 Nov. 1896.
Levison (A.): Ueb. d. Einfluss d. Atropins auf die Athmungs-grösse, Berl. kl. Woch. 1894, p. 891.
Lewin: Die Nebenw. d. Arzneimittel, 1893, p. 217.
Limbourg: Krit. u. exp. kritische Unt. üb. die Irisbeweg. und über den Einfluss v. Giften auf dieselbe, insbesondere des Cocains, Arch. f. exp. Path. 30. p. 111.
Luchsinger, voy. Szpilman.
Macalister: Atropine à hautes doses contre de la perte de l'urine nocturne, Nouv. rem. 1894, p. 549.
Maurel: Action de l'atrodine et de la pilocarpine sur les leucocytes, Bull. gén. de thér. 1892, p. 318.
Mc Gewan: Pilocarpine dans l'empois. par la belladone, Nouv. rem. 1890, p. 198.
Mehnert: Ueb. Atropin-Ausscheid. d. die Magenschleimhaut, Husemann's Jahresb. 1894, p. 405.
Meuriot: Méth. physiol. et thérap. et ses applications à l'étude de la belladone, Thèse Paris, 1868.
Meyer (H.): Ueb. einige pharmakol. React. d. Vogel- u. Reptilien-Iris, Arch. f. exp. Path. 32, p. 103.
Morel: Trois cas d'empois. par la belladonne, Bull. de la Soc. de méd. de Gand, 1874.
Moritz: Bellad. Behandl. bei d. Darmsderre, Petersb. m. W. 1901 n°. 5.
Mosler (F.): Ueb. Anwend. d. schwefels. Atrop. i. d. Augenheilk., Arch. d. Vereins f. wiss. Heilk. 1858, p. 15—20.
Müller (E.): Ueb. die Wirk. d. Atrop. auf das gesunde und das kranke menschliche Herz, Diss. Dorpat 1891; Husemann's Jahresb. 1891, p. 433.
Murray: On Belladonna, Rough notes on Remedies, Lancet 1893, 4 Nov.
O'brien: Acute poisoning and death from drinking liniment. bell., Lancet 1896, Ctb. f. m. W. 1897, p' 697.

Ostermayer: Centralblatt f. Therapie 8, p. 724.
Ott and Colmar: Therap. Gazette. Aug. 1887.
Pawlow: Beiträge z. Physiol. d. Bauchspeicheldrüse, Pflügers Archiv. 17, p. 555.
Pick (F.) Ueb. Beeinflüss. d. ausström. Blutmenge d. die gefäss. erweiternde Mittel, Arch. f. exp. Path. 42, p. 399, 443.
Pouchet: Cas d'empoisonnement par l'atropine, Sem. médic. 1888.
Prévost (J. L.): Ess. pharmacol. sur quelques préparat. de la Pharm. Helvétique; Trav. du Lab. de thér. de Genève, III p. 47.
Preyer (W.): Ub. d. Antagonism. der Blausäure u. d. Atropins, Arch. f. exp. Path. 3, p. 381.
Reich: Empoisonnement par l'atropine, Nouv. rem. 1892. p. 43.
Rebatel: Atropin gegen Seekrankheit, Ther. Mon 1887, p. 152.
Reine (C.): Zwei Fälle v. Atropin-Vergift., Prag. med. W. 1880 n°. 19.
Rossbach (M. J.): Ueber die Gewöhnung an Gifte, Pflüger's Archiv. f. Phys. 21, p. 213.
Rudolph: Vier Fälle van Bilsenkrank-Vergift. und ein Fall v. Atropin-Vergift. Centr. f. kl. Med. 1892, pa. 833.
Ruijter (de): Onderzoek, over de werking v. atropa belladonna op de iris; Diss. Utrecht 1854.
Sabbatini: Sull' addattamento dei varii organi all' uso prolongato dell' atropina, Centr. f. kl. Med. 1892 n°. 28, p. 581.
Samelsohn: Noch einmal üb. Atropin u. Morphin, Centr. f, klin. Med. 1893, n°. 11, p. 227.
Schutz: Ueb. die Einwirk. v. Arneist. auf die Magenbew., Arch. f. exp. Path. 21, p. 346, 361, 162.
Scofone: Policlinico, Supp. V, p. 1257; La diminuta alcalinità del sangue e la resistentia dell' atropina, Arch. intern. de pharmacod. 6, p. 272.
Silex: Atropin i. der Augenheilk., Ther. Monatsh. 1894, p. 11.
Soble: Atropin. dans le traitement de l'hémoptysie, Nouv. rem. 1892, p. 187
Soyka voy. Kahler.
Spiro: Die Einwirk. v. Pilocarpin, Atropin und Pepton auf Blut und Lymphe Arch. f. exp. Path. 38, p. 113, 119.
Stadelmann: Pharmakol. Bestreb. bei Herzkrank., D. Arch. für klin. Med. 65, p. 146.
Stickel (G.): Ueb. symph. Antagonism. zwischen Morph. u. Atropin, Centrb. f. klin. Med. 1892. n°. 3.
Stokvis en Koopmans: Henle's Jahresb. üb. 1859, p. 584; Stokvis (B. J.) Twee gevallen van belladonna vergiftiging, Ned. Tijds. v. Geneesk. 1896.
Stüssover, voy. Brit. med. Journ. 1892, 28 Mei.
Szpilmann u. Luchsinger: Atropin und glatte Muskelfasern, Pflügers Archiv 26, p. 449.
Thompson (W. H.) Sur la diminut. de la diurèse par l'atropine et la morphine, Nouv. rem. 1894. p. 574; Arch. f. Anat. u. Physiol. p. 117.
Touvime: L'atropine dans le delirium tremens. Nouv. rem. 1889, p. 213.
Traversa: Natura e mecanismo dell' atropina, Sull' attivita motoria dell. intestino, Policlinico IV, p. 601; Nouv. rem. 1898, p. 418.
Tschirwinsky: Beob. über die Wirkungsweise einiger phys. Agentia auf di Lymphbild., Arch. f. exp. Path. 33, p. 154.
Unverricht: Atropin u. Morphin als antidota, W. med. Woch. 1891, p. 1912.
Valentin: Eudiometr. toxicol. Unters: Atropin allein und Atropin mit Muscarin, Arch. f. exp. Path. 9, p. 95.
Villemin: Ueber die Wirk. d. Bellad. in Verbind mit Opium in einem Falle von Diabet. mellit., Ther. Mon. 1887, p. 146.
Vollmer: Versuche über die Wirkung des Morphins und Atropins auf die Athmung, Arch. f. exp. Path. 30, p. 385.
Waggoner: Belladone comne antidote de l'opium, Nouv. rem. 1890, p. 591.
Walto: Ueber die Einwirk. des Atropins auf die Harnsekretion, Arch. f. exp. Path. 36, p. 411.
Wiechowski: Ueber das Schicksal des Cocains und Atropins, Arch. f. exp. Path. 46, p. 154.
Witkowski: voy. Harnack.
Woronowitch: Atropin bei Ulcus ventriculi, Ther. Mon. 1895, p. 384.
Wood (H. C.) The effects of drugs and other agencies on respiratory movements, 1892; Therapeutics, its Principles and Practice 1891, p. 218.

Fève de Calabar, Physostigmine.
Cohn (H.): Ueber die Behandl. d. Glaukoms mit Eserin, Ther. Mon. 1895, p. 630.
Ebert voy. Kobert's Intoxic. p. 647.
Ehrenthaller: Behandl. d. blennorrh. Ulcus corn. mit Eserin salicyl., Münch. med. Woch. 1892 n⁰. 38.
Fraser (T. R.): On the character, actions and therapeutical uses of the ordeal bean of Calabar, Edinb. med. Journ. 1863—1864.
Gottlieb: Beitr. z. Phys. u. Path. d. Pankreas-Sekretion, Arch. f. exp. Path. **33**, p. 272.
Graser: Manom. Unters. üb. d. intraocul. Druck u. dessen Beeinflüssung d. Atropin u. Eserin, Arch. f. exp. Path. **17**, p. 329.
Hallauer: Ueb. d. Rothwerden des Eserins, Th. Monatsh, 1899, p. 561.
Harnack u. Witkowski: Pharmakol. Unters. über Physostigm. u. Calabarin, Arch. f. exp. Path. **5**, p. 401; Ueber einige das Physostigmin betreffende pharmakol. und chemische Fragen, ibid. **12**, p. 234.
Husemann: Antagon. u. antidot. Studien (Calabarin u. Chloralhydrat), Arch. f. exp. Path. **9**, p. 434.
Jocobj: Beitr. z. phys. u. pharmakod. Kenntniss d. Nebennieren, Arch. f. exp. Path. **29**, p. 261—264.
Kobert: Einfl. versch. pharmakol. Agentien auf die Muskelsubstanz, Arch. f. exp. Path. **15**, p. 76.
Leibholz: Zwei Physostigmin-Vergift, Ther. Monatsh. 1892, p. 223.
Meschede: Eserin bei acuter Atropin-Vergift., Th Monatsh. 1887, p. 497.
Meyer (H.): Ueb. einige pharmak. React. der Vögel- und Reptillien-Iris, Arch. f. exp. Path. **32**, p. 114.
Pawlow: Beitr. z. Phys. d. Bauchspeichel-Drüse, Pfl. Archiv **17**, p. 555.
Reiss: Eserin sulf. bei Chorea, Ther. Monatsh., 1890, p. 460.
Riess: Ueb. die Behandl. v. Chorea u. a. hyperkinetischen Krankheiten mit Physostigm., Berl. kl. Woch. 1887, n⁰. 22.
Rothberger: Ueb. die gegens. Bezieh. zwischen Curare und Physostigmin, Pflüger's Archiv **87**, p. 117.
Sabbatani: Ueb. eine Meth. die Lösungen v. Physostigm. zu sterilisiren, Th. Mon. 1893, p. 41.
Schütz: Ueb. die Einwirk. v. Arzneist. auf die Magenbeweg., Arch. f. exp. Path. **21**, p. 358 etc.
Schweder: Ueb. Eserin und Eseridin, Diss. Dorpat 1889.
Turtschaninow: Ursprungsort einiger klin. wichtigen Krampfformen, Arch. f. exp. Path. **34**, p. 218.
Feuilles de Coca. Sels de Cocaïne. Chlorhydrate de Cocaïne.
Albers: Erfahrungen über die local anaesth. Wirkung des Cocains bei grösseren Operat., Ther. Mon. 1889, p. 577.
Albertoni (P.): Wirk. des Cocains auf die Contractilität d. Protoplasmas, Pflügers Archiv **48**, p. 307.
Alms: Die Wirking des Cocains auf die periph. Nerven, Dubois Reymond's Archiv 1885 (Supplem) Bd.)
Anrep (B. v.): Ueber die physiol. Wirk des Cocains, Pflügers Archiv **21**, p 38.
Berger: Empois. mortel produit par l'inject, d'une solut., de chlorhydrate de cocaine dans la tunique vaginale. Centrb. f. Chirurgie 1892, n⁰. 32, p. 664.
Berndt: Ueb. die Anwend. der regionären Anaesthesie bei grösseren Operat. M. med. Woch. 1899, n⁰. 27.
Berthold: Zur physiol. Wirk. des Cocains, Centrb. f. med. Wiss. 1885, p. 146, 436, 625.
Bettelheim: Beiträge zur Wirk. des Cocains muriat, Wiener med. Presse, 1884, n⁰. 45.
Bier (A.): Versuche über Cocainisier. des Rückenmarks, D. Zeitschr. f. Chir., **51**, n⁰. 3 en 4, Ther. Mon. 1899, p. 400.
Bignon: De l'antagonisme entre la strychnine et la cocaine, Bull. génér. de thérap. 1886, Centrbl. f. d. med Wiss. 1887, p. 416; Sur les prop. anesthésiques de la cocaine, Bull. génér. de thérap. 1892, p. 567.
Bitter (H.J.): Experim. onderzoekingen over bestrijding van cocainevergiging door inademing van amylnitriet, Diss. Amsterdam (Helder, de Boer 1888.

Blaschko: Zwei Fälle von heftigem Singultus durch Cocain beseitigt, Therap. Monatsh. 1894, p. 426.

Bleute: Regression rapide du zona sous l'influence de la cocaine, Nouv. rem. 1900, p 21.

Blok (D. J.) Over neutrale murias cocaïni en sulf. atropini, Oogheelk. verslagen en bijbladen 1899, p. 82.

Boldt, voy. Lewin: Nebenwirk. d. Arzneimittel, 2e Ausgabe, p. 205.

Bonanni: I processi d'ossidazione e sintesi nell' avvelenamento par cloridrato di cocaina, Boll. dell' Acc. R. med. di Roma **26**, p. 603.

Braun: Husemanns Jahresber. 1897; Exp. üb. Infiltr. Anaesthesie und ihre Anwend. i. d. Chirurg., Ther. Monatsh. 1898, p. 275.

Bunge: Ueb. schädl. Wirk. d. Cocaine auf die Hornhaut, Zehenders's Kl. Mon. Ctrbl. f. m. W. 1885, 856.

Carcano: Therap. Monatsh. 1897, p. 64.

Carini: Le modificazioni strutturale delle cellule nervose del midollo spinale nella cocainasazione del Bier, Policl. med. Suppl. 7. p. 225.

Cavazzani: Contrb. alla analgesia, Policl. med. 7, 231.

Ceci: De l'anesthésie locale par la cocaine combinée avec l'action générale de la morphine, Nouv. rem 1899, p. 172.

Chabaut: Note sur un cas d'intoxication par la cocaine au cours d'une opération d'hydrocèle, Lyon méd. 1892, 15 Mai.

Corin: Recherches sur les rapports etc., Travaux du Lab. de L'Univ. de Liège 1894, p. 481.

Costa: Sur l'emploi des solut. de cocaine à température élevée, Revue des travaux italiens en 1896 par U. Mosso, 1896 p. 24.

Crothers: Cocain inebriety, Gaz. hebd. de méd. et de chir. 1898. p. 754.

Danilewski (B.): Ueb. die physiol. Wirks. d. Cocain auf wirbellose Thiere, Pflügers Archiv **51**, p. 446.

Dastre: Les anesthésiques, Paris 1890; La cocaine, Rev. d sc. médic. 1892, p. 671

Deddi: Lésions nerveuses centrales dans l'empoisonnement par la cocaine, Revue génér. de path. interne 1899, p. 260.

Dubbs: Cocaine et morphine, Nouv. rem. 1890, p. 445.

Durduff: Z. Phys. Wirk. d. Cocains. Deutsche med. W. 1887 n°. 9.

Ehrlich: Berl. kl. Wochensch. 1890, n°. 32.

Einhorn: Sur les relations entre la cocaine et l'atropine, Nouv. rem. 1890, p. 368; und Willstätter, Darst. des Cocains aus seinen Nebenalk., Centrh. 1894, p. 402.

Erlenmeyer: Ueb. d. Wirk. d. Cocains bei der Morph. Entziehung, Centr. f. d. med. Wiss. 1885 p. 832; Ueb. Cocainsucht, Wien, med. Bl. 1886 n°. 22.

Falck u. Heynsen, Beitr. z. Wirk. des Cocainchloromethylats, Husemann's Jahresb. 1895, p. 391.

Falk (E,): Ueb. Nebenwirk. u. Intoxic. bei d. Anwend. neuerer Arzneimittel, Therap. Monatsh. 1890, p. 511.

Franck (Fr.): Applic. à la physiol. norm. et pathol. de la perte temporaire de l'activité des tissus par la cocainisation locale, Nouv. remèd 1892, p. 255.

Fränkel (A.): Ueb. die Cocain-Anaesthesie bei chirurg. Eingreifen, Wien. med. Woch. 1887 n°. 5.

Fränkel (B.): Ueb. die submuköse Anwend. des Cocains, Ther. Monatsh. 1887, p. 86.

Franzen: Intox. sympt. von Cocain nach Injekt. von etwas weniger wie 40 mg., Husemann's Jhrb. 1891, p. 446.

Freud (E.): Beitrag z. Kenntniss d. Cocainwirk., Wiener med. Woch. 1885 n°.8.

Gaglio (G.): Expériences sur l'anesthésie des canaux semicirculaires de l'oreille, Archiv. ital. de biologie **31**, p. 377.

Gauthier (G.): Le moyen de rendre inoffensive l'analgésie cocainique, Revue internat. de bibliogr. médic. 1893, p. 344.

Geyl: Ueb. scheinb. Wirk. d. Cocain, Archiv. f. Gynaekol. 1887, p. 383.

Gley: Ueb. die temperat. erniedrigene, Wirk. v. Cocain-Einpinselungen, Ther. Monatsh. 1894, p. 471.

Gluck: Mode d'administrer la cocaine pour éviter les intoxications, Nouv. rem. 1890, p. 593.

Goldscheider: Die Wirk, des Cocains und anderen Anaesthetica auf die Sinnesnerven d. Haut, Centr. f. med. Wiss. 1886, p. 724.

Grasset: Sur l'action anesthésique cutanée du chlorhydrate de cocaine, C. R. 1884, n⁰. 25.
Grevers: De toepassing der cocaine in de tandheelkunde, N. Tijdschr. v. Gen. 1886 I, p. 432.
Guillery: Ueb. d. Einfl. v. Giften auf das Bewegungsapparat des Auges, Pfl. Archiv. **77**, p. 374.
Hacker (V. Ritter v.); Zur localen Anaesthesie, Wien. med. Woch. 1893, n⁰. 10.
Hahn: Z. Cocain-Infiltrations-Anaesthesie. Ther. Monatsh. 1892, p. 325.
Hallopeau: (H.): Sur une forme prolongée de cocainisme aigu, Gaz. des hôpitaux, 1890, p. 142.
Harnack u. Hochheim: Ueb. d. temperaturerniedrigende Wirk. Krampferregender Gifte, Zeitschr. f. klin. Med. **25**, p. 16; und Meyer, Zeitschr. f. klin Med. **25**, p. 16; und Schwegmann: Versuche über d. Antagon. temperat. veränderender Mittel, Arch. f. exp. Path. **40**, p 180.
Hedbom: Farmakodynamiske Studier, Upsala 1897 etc. p. 61.
Heiman: Ueb. Cocain-epilepsie, D. med. Woch. 1889, n⁰. 12.
Hennig: (H. A.): Ueber Cocaincantharidat, Berl. kl. Woch. 1892, n⁰. 35.
Herrgott: De l'emploi de la cocaine en obstétrique. Ann de gynécologie 1885.
Hoffman u. Bunzel: Ueb. d. elektrischen Geschmack, Pflügers Archiv **66**, p. 215, 224 (8*a*),
Hoffmann (J.): Ueb. die Anwendbark. d. Cocains i. d. frauenärtzlich. Praxis, Wiener med. Presse 1884, n⁰. 50, 51.
Holscher: Beiträge z. regionären Anaesthesie, Münch. med. W. 1899, n⁰. 8.
Ingraham: Cocainepoisoning with record of a case, Husem. Jhrb. üb. 1896, p. 335.
Irwin: Cocaine contre l'anurie, Nouv. remèd. 1892, p. 45.
Jellenék: Ueb. lokal. Anaesthesirung des Larynx u. Pharynx, Wien med. Blätter 1884 n⁰. 39.
Joris (P.): De l'emploi de la cocaine pour supprimer la sécrétion lactée, Nouv. rem. 1894, p. 217.
Kiesselbach: Therap. Monatsh. 1890, p. 56.
Kobert (R.): Lehrb. d. Intoxicationen 1893, p. 597—99.
Koller: Verhandl. d. Ophthalmol. Gesellsch. zu Heidelberg 1884.
Köningstein: Ueb. das Cocainum muriatic. u seine Anwend. i. d. Oculistik, Wiener med. Presse 1884 n⁰. 42.
Koster (W. Jr.): Ned. oogheelk bijdragen 1896 p. 1; Aanteek. over den invloed van cocaïne op het accomod.-vermogen, Ned. Oogh. bijdr. n⁰. 1 p. 5; Over de schadelijke werk. v. murias cocaini, Ned. T. v. Gen. 1899, I p. 721.
Krögius: De l'anesthésie par la cocaïne, Nouv. remèd. 1894, p. 116.
Kummel (E.): De l'anesthésie locale par la cocaine, et du bon effet de la bande d'Esmarch, Genève, 1889.
Kyle: Phénate de cocaine contre l'épistaxis, Nouv. remèd. 1894, p. 338.
Lewin: Nebenwirk. d. Arzneimittel, 2e Ausg. p. 243—267.
Limbourg (Ph.): Krit. u. experim. Studien über die Irisbewegung u.s.w, Arch. f. exp. Path. **30**, p. 93.
Lipkowski: Sur l'act. antiseptique de la cocaine, Nouv. rem. 1894, p. 479.
Manca: Influenza della cocaina sulla resistenza dei globuli rossi del sangue, Husemann's Jahresber. 1895, p. 391.
Mannheim: Zeitschr. f. klin. Med. **17**, p. 380.
Manz: Ueb. regionäre Cocain-Anaesthesie, Centrb. f. Chirurgie 1898 n⁰. 7.
Mariani: La coca et la cocaine, Paris, Adrien de la Haye, 1885.
Mattison: Cocaine-poisoning, Centr. f. med. Wiss. 1896, p. 494.
Maurel: Recherches sur les causes de la mort par la cocaine, Bull. génér. de thérap. 1892 n⁰. 10.
Morselli: Sur la psychose cocainique, Revue de travaux italiens en 1896 par U. Mosso, p. 25.
Mosso (U.): Ueber die physiol. Wirk. d. Cocains, Archiv f. exp. Path. **22**, p. 153.
Mosso (U.): Ricerche chimicolegali sull' avvelenamento acuto per cocaina, Husemanns Jahresb. 1889, p. 430.
Neudorffer: Cocaine dans l'eau d'amandes amères pour anesthésie locale, Nouv. rem. 1892, p. 299.

Nigris (de): Ricerche sperimentali sulla cocaïnaz. del middollo spinale, Policl. med. Suppto 7, p. 227.
Nitzberg: Contrib. à l'étude des anesthésiques locaux, Nouv. rem. 1898, p. 1, 25, 49, 73, 97.
Norman Conolly: Cocainism, The Lancet 7 Mei 1892, Bull. gén de thér. 1892, 15 Oct.
Nijkamp: Sol. cocain. mur. als anaestheticum, N. T. v. Gen. 1884, p. 1139.
Obersteiner: Cocain. u. Morphinismus, Ther. Monatsh. 1888, p. 474.
Oefele: Sur l'action du phénate de cocaine, Nouv. remèd. 1892, p. 209.
Oudschans (S.E.): De gevoelverdoovende eigenschappen van het cocaine, bij tand- en mondoperatiën, Amsterdam (1886?).
Pacaud: Cocainvergiftung bei einem Kinde v. 9 Monate, Therap. Monatsh. 1896, p. 52.
Pepper: Cocaine dans la variole et les varioloïdes, Nouv. rem 1893, p. 287.
Pfister: Ein Fall v. Vergift. d. Inject. v. Cocainlösung, Th. M. 1896, p. 631.
Poulsson: Beitr. z. Kenntn. d. pharmak. Gruppe des Cocains, Arch f. exp. Path. 27, p. 341.
Préterre (A.): La cocaine en chirurgie dentaire, Paris 1887.
Réclus (E): Nouv. remèdes 1894, p. 158, Société de chirurgie 21 Mars 1894.
Römer (J. A.): Hydrochloras cocaini, Diss. Leiden 1885.
Rosenthal (M): Exper. u. klin. Beiträge z. Cocainwirk., Wien. med. Woch. 1888 n°. 5, Ther. Monatsh. 1888, p. 249.
Renault et Bouchard: Gegen Epistaxis, France médic. 1887, Ther. Mon. 1887, p. 512.
Saalfeld: Z. Verordnung von Höllenstein mit Cocain, Ther. Monatsh. 1897, p. 513.
Schleich (C. L.): Schmerlose Operat. Berlin 1894; Ueb. locale Anaesthetica; Sitz. d. Berl. med. Gesellsch. 1891, 11 Nov.; Zur Infiltrations-Anaesthesie, Ther. Monatsh. 1892, p. 138, 1894, p. 429.
Schmidt: Oest.-Ung. Zeitsch. f. Zahnheilk. 1885; Jahrb. d. Med. 1886, p. 601.
Schwabach: Intoxicat-Erschein. u. Einspritz. v. sol. Coc. muriatici in die Paukenhöhle, Th. Monatsh. 1890, p. 149.
Schweigger: Ueb. die Anwend. d. Cocain i. d. Augenheilk.; Ther. Monatsh. 1893, p. 199.
Selmer: Cocaine pour activer le travail des femmes en couches, Nouv. rem. 1890, p. 251.
Semon (F.): Cocain as a local anesthetic in intralaryngeal operations, Lancet 1884, 22 Nov.
Slick: Acide phénique pour empêcher l'empoisonnement par la cocaine, Nouv. rem. 1890, p. 448.
Soulier et Guinard: Contrib. à l'étude des effets excitomoteurs... de la cocaine, Lyon médical 1898, p. 465.
Spencer (W. G.) The effect produced upon respiration etc.. Philos. Transactions 1894, p. 609.
Stein: Ein Fall v. Cocain-Vergiftung, Prager Woch. 1889, n°. 32.
Stüver: Fortschr. d. Mediz. 1891, blz. 9.
Stockmann (R.): Report on the coca-alkaloids, Brit med. Journ. 1889 I, p. 1043 sqq. The act. of benzoylecgonine, Edinb.
Syp (J. W. C. M. v. d.): Cocaïne, haar oorsprong, haar geschiedenis en haar toop. op oogheelk. gebied, Diss. Utrecht 1888.
Szuman: Ein Fall v. Cocain-intox., Ther. Monatsh. 1888, p. 393.
Tassi: Degli effetti anestetici del cloridrato di cocaine sui fiori di alcune piante, Soc. medica en Siena, 1885 p. 102.
Thorington: Edinb. med. Journ. 1890, p. 202.
Tuffier: Inject. sous-arachnoidiennes lombaires de cocaine pour obtenir l'analgosie générale des membres inférieurs. Nouv. rem. 1900, p. 19.
Tumass (L.): Ueb. die Wirk. d. salzäuren Cocains auf die psychomotorischen Centra, Arch. f. exp. Path. 22, p. 107.
Veasy: Nouv. contrib. à l'act. du phénate de cocaine, Nouv. rem. 1893, p. 401.
Weigand: Ueber acute Cocainvergiftung, Diss. Leipzig 1897, 21 S.
Wiechowski: Ueb. das Schicksal d. Atropins u. Cocains, Arch. f. exp. Path. 46. p. 164.
Winkler (C.): Aandacht en ademhaling, Versl. d. Verg. d. Wis. en Nat. Afd. d. K. Ak. van Wetensch. 29 Oct. 1898.

Wittzack: Inject. intravésicale de lactate de cocaine, Nouv. remed. 1894, p. 357.
Witzel: Anesthésie par la cocaine dans les opérations buccales, voy. Préterre l. c. p. 57.
Wölfler (A.): Zur localen Cocain-Anaesthesie, Centrb. f. med. Wiss. 1887, p. 828; Zur toxischen Wirkung d. Cocains, W. med. W. 1889 n⁰. 13.
Wood (H. C.): The effects of drugs on respiration, l.c.
Zutz: Ueb. die Einwirk. einiger Krampfgifte auf die Körpertemperatur, Archiv f. exp. Path. **38**, p. 397.
Zwaardemaker: Cocain-Anosmie, Fortsch. d. Mediz. 1889 n⁰. 13.

Feuilles de digitale.

a. Eléments constituants (actifs), etc.

Adrian (L.): Quelques considérations sur les digitalines pharmaceutiques, Nouv. rem. 1890, p. 110; Digitaline et nouvelle digitoxine de Kiliani 1807, p. 79. p. 322.
Aubel: Procès verb. de l'Acad. de méd. de Belgique 1893, 25 Mars.
Bardel (G.): Des principes actifs de la digitale et de leur prescription, Nouv, rem. 1890, p. 303, 329; Activité comparé de la digitaline (française) et de la digitoxine allemande, ibid. 1895, p. 27; Digitaline et digitoxine, ibid. 1895, p. 254.
Battistini: Le digitaline del commercio con osservazioni cliniche sulla digitoxina (Merck), Policlinico medio IV p. 23, p. 72.
Beales: A contribution to the clinical study of digitaline, Med. and Surg. Rep. **75**, n⁰. 12, Ctb. f. m. W. 1897, p. 841.
Brandt: Exp. Studien üb. die forensische Chemie des Digitalis und ihrer wirksam. Bestandtheile, Dorpat 1869, Diss.
Corin (G.): De la digitoxine, Nouv. rem 1895, p. 196: Un dernier mot à propos de la digitoxine, id. p. 300.
Goldenberg: Recherches expérimentales sur quelques espèces de digitales, Nouv. rem. 1893, p. 509.
Homolle: Mémoire sur la digitale et la digitaline, Paris 1854.
Hondas (J.): Recherches sur la digitaléine, Nouv. rem. 1892, p. 97.
Keller: Des glucosides des feuilles de digitale. Nouv. rem. 1897, p. 498; Zur Ausführung d. Digitonin-Reaction, Ph. Centralh. 1898, p. 4.
Kiliani (H.): Ueb. Digitalin. pur pulv. germanic. und über die Darstellung von Digitalin. verum, Archiv f. Pharm. **233**, p. 299, p. 311, Ther. Monatsh. 1895, p. 62; Sur les propriétés de la digitale pure, Nouv. rem. 1892, p. 54; Digitoxin, Ph. Centralh. 1896, p. 860; Chemiker Zeitung 1897, 31 Maart.
Klingenberg: Ueb. die klin. Bedeut. d. Digitalin. verum, Archiv. f. exp. Pathol. **33**, p. 353.
Mangold: Extract. Digit. liquid. (Denzel), Th. Mon. 1896, p. 14.
Nativelle (C A.): Découverte de la digitaline cristallisée, Paris Hennuyer 1873, Rapport sur le concours pour le prix Orfila 1871.
Prévost (J. L.): Essais pharmacol. sur quelques préparations de la pharmacopée helvétique, Trav. du Lab. de thér. exp. a Genève 1893 I, p. 96.
Schmiedeberg (O.): Unters. üb. die pharmakologisch wirksamen Bestandtheile des Digitalis purpurea, Arch. f. exp. Path. **3**, p. 16; Beiträge zur Kenntniss d. pharmacol. Gruppe d. Digitalis, id. **16**, p. 149.
Stortscheff (N.): Die Wirk. d. Digitalin verum verglichen mit demjenigen d. Digitalis Infus, D. Arch. f. kl. Med. **52**, p. 475.
Strahler: Ueb. folia Digitalis, Th. Monatsh. 1896, p. 323.
Wenzel: Ueber die therap. Wirksamheit des Digitoxins, Ctbl. f. inn. Med. 1895, p. 457.
Yvon: Du dosage des granules des alcaloides, Ann. d'hygiène publique **2**, p. 137.

b. Action physiol. et emploi thérapeutique.

Ackermann (Th.): Ueb. die phys. Wirk. d. Digitalins auf den Kreislauf und die Temperat., Volkmann's Vorträge n⁰. **6**, p. 26.
Balfour: On the act. of digit. in cases of aortic regurgitation, Brit. med. Journ. 1892, p. 1182.
Bandler: *Comp. Cardiotoniques en général.*
Bayet et Héger: Ann. de thérap. 1892, p. 266.
Bakel (J.): On the action of digitalis, Journ. of Physiology **4**, p. 365, (1883).
Böhm (R.): Studien üb. Herzgifte, Muscarin, Atropin u. s. w. Ctb. f. m. W. 1871. p 584; Unters. üb. die phys. Wirk. des Digitalis und de Digitalins, Pfl. Archiv **5**, p. 153.
Brailov: Despre digitala, etc., Teza inaugurale, Bucharest 1883.

Brunton (T. Lauder): On digitalis with some observations on the urine, Londen 1868; Action of digitalis on the bloodvessels, Journ. of Anat. and Physiol. 7, p. 134; and Tunniclife: On the cause of the bloodpressure by digitalis, Journ. of Physiology 20, p. 355; and Cash: On the alterations in the action of digitalis produced by febrile temperature, The Practitioner, 1885.
Burrows: On the use of digitalis in aortic disease, Brit. med. Journal 1892, p. 542.
Cantani (A.): Farmacologia clinica, 2e Edizione III, p. 380.
Constantinescu: Contributinni la tratementul pneumonici prin digitali in dosa Terapeutica, Teza, Bucarest 1890.
Gushny: On the action of substances of the digitalis series in mammals, Journ. of exp. Med., Vol. II, p. 233.
Deucher: Ueb. die Wirk. d. Digit. ver. bei Circulationsstörungen, D. Arch. f. klin. Med. 1896, p. 618; Ueb. die Veränd. d. Digit. verum in seiner Wirksamkeit, und den Einfluss d. Magenverdauung. D. Arch. f. klin. Med. 58, p. 47.
Dujardin-Beaumetz: Dictionaire de thérap., Article Digitale.
Ehrlich (S.): Theorie d. Digitalis-Wirk. auf das menschliche Herz, Zeitschr. f. klin. Med 27, p. 312.
Engelmann: *Comp. Cardiotoniques en général.*
Faure: De l'efficacité de la teinture de digitale à hautes doses dans certains cas de phtisie pulmon., Bull. gén. de thér. 1848, p. 445.
Fischel: *Comp. Cardiotoniques en général.*
Fothergill: On digitalis, its mode of action and its use (The Hastings prize essay 1870), Brit. med. Journ. 1871.
Fraenkel: Tonographische Unter. über Digitalin-Wirkung, Arch. f. exp. Pathol. 40, p. 40.
Franck (Fr.): Recherches expériment. et critiques sur l'action cardiaque de la digitale et des digitalines (Acad. de Méd.), Nouv. rem. 1895, p. 213.
Friedheim: Einige Bemerk. üb. einen Fall v. Digital. Exanthem, D. med. Woch. 1895, n⁰. 11.
Gaskell (W. H): *Comp. Cardiotoniques en général.*
Gourvat: Action physiologique de la digitale et de la digitaline, Paris 1870.
Hahnemann: Versuche ener reinen Arzneimittellehre 1811—1821.
Hamel: *Comp. Cardiotoniques en général.*
Hare and Coplin: The influence of digitalis on the heartmuscle when administered for a long period of time, C. f. m. W. 1877, n⁰. 24.
Havas: Beitr. z. Digitalistherapie d. croup, Lungenentzündungen, Ther. Mon. 1894, p. 74.
Hedbom: Einw. versch. Stoffe auf das das isolirte Säugethierherz, Skandin. Arch f. Phys. 8, p. 185.
Hendlin (H.): The use of digitalis and strychnine in diarrhea, The Practitioner, Aug. 1892.
Heide (W. v. d.): Over de cumulatieve werk. van digitaline en helleborëine, Diss. Amsterdam 1883; Archiv f exp. Path. 10, p. 217.
Hoepel (R.): Beitr. z. Digitalis Behandl. d. Pneumonie, Ther. Mon. 1892, p. 77.
Huchard (H.): Quelques contre-indications, etc. Journal des Praticiens 1897, Policlinico, Suppl. III, p. 561.
Jourdan: Pharmacopée universelle, Artic. Digitale, Paris 1828.
Juckuff: Versuche zur Auffind. eines Dosirungsgesetzes, Leipzig 1895.
Kaufmann (P.): Ueb. d. Einfluss des Digitoxins auf die Entstehung eitriger Phlegmone, Archiv f. exp. Path. 25, p. 397.
Knoll (Ph.): *Comp. Cardiotoniques en général.*
Kobert (R.): Ueb. die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien, Arch. f. exp. Path. 22, p. 77.
Koppe (R.): Ueb. die pharmacol. Wirkung des Digitoxins, Digitalins und Digitaleins, Archiv. f. exp. Path. 3, p. 274
Kramnitz: Blutgeschwindigkeit und Temperat. nach d. Digitalin-Einspritzung; Arb. aus d. pharmak. Lab. zu Moskou, Ctbl. für med. Wiss. 1877, p. 48.
Laverman: La recherche de la digitoxine, Arch de pharmacodynamique 4, p. 71.
Lewin (L.): Die Nebenwirk d. Arzneimittel 1893, p. 622.

Leyden (Ev.): Ueb die Wirkungsweise, und die Indikationen des Digitalis, Deutsche med. Woch. 1881.
Löwenthal: Behandl. d. Pneumonie mit Digitalis in grossen Dosen, Centrbl. f. kl. Mediz. 1892, p. 442.
Mangold: Extr. Digitalis liq., Ther. Mon. 1896, p. 14.
Maragliano: Traitement de la pneumonie par l'usage intensif de la digitale, U. Mosso, Revue de travaux ital. 1894, p. 14.
Marshall (C. R.): On the antagonistic action of digitalis and the members of the nitrite-group, Journ. of Physiology 1897, 1 Sept.
Masius: Zur therap. Wirk. d. Digitalis, Ther. Mon. 1892, p. 612.
Neumann: La digitale associata agli ioduri nella cura dell' astenia cardiaca degli arteriosclerotici, Policl. med. Supt⁰. III, p. 1190.
Openchowski (Th. v.): Das Verhalten des kleinen Kreislaufs gegenüber pharmakologische Agentien, insbesondere der Digitalisgruppe, Zeitsch. für klin. Med **16**, p. 201.
Otto (A.): Ueber die physiol. Wirkung des Digitalin, D. Arch. f. kl. Med. **16**, p. 140.
Pearson: Account of the effects produced by injecting an aqueous infusion of foxglove into the jugular vein of a dog, Edinb. med. and surg. Journ. 1821, p. 152
Pel (l' K.): Over de koortsverwekkende werking van digitaline, Diss. Leiden, 1876.
Petrescu (Z.): Die Behandl. d. Pneumonie mit Digit. in grossen Dosen, Bucarest 1888; C. R. du Congrès internat. de thérapeutique, 1889, Paris, p. 166.
Pfaff: Vegl. Unters, üb. die diuret. Wirk. des Digitalins u.s.w., Arch. f. exp. Path. **32**, p. 1.
Pickering, *Comp. Cardiotoniques en général.*
Pilatte: Semaine médicale 1893, 20 Déc.
Piotrowska (M.): Toxicité comparée des substances du groupe de la digitaline, selon la voie d'administration. Trav. du Lab. de thér. exp. de Genève III p. 1.
Prévost, *Voy. feuilles de digitale et éléments constituants.*
Rasori (G.): Ueb. die Wirk. d. rothen Fingerhuts auf den menschlichen Organism., J. d. prakt. Heilk. 1816, p. 32.
Rolleston: Observations on the endocardial-pressure curve, Journ. of Physiol. **8**, p. 236.
Schiedeberg (O.): Ueb. die Digitalinwirkung am Herzmuskel des Frosches, Beitr. z. Anat. und Physiol. an C. Ludwig gewidmet, 1874 Leipzig.
Scofone (L.): Toxicité comparée de la digitaline, Trav. du Lab. de thér. exp. de Genève I, p. 196.
Stark (v.): Digitoxine cristallis. dans le traitement des affections de l'appareil vasculaire, Bull. gén. de thérap 1897, p. 198 (8 août).
Stokvis (B. J.): Over den invloed van stoffen uit de digitalisgroep, enz. *Comp. Cardiotoniques en général*; Oude en nieuwe cardiotonica, Ned. Tijdschrift v. Geneesk. 1889, II p. 146; Ueb. d. gegenseitigen Antagonismus, Virchow's Festschrift III, p. 349.
Stricker (G): Die Hülfsmittel des Digitalis, Ther. Monatsh. 1888, p. 383.
Talma u. v. d. Weyde: Beiträge z. Therapie des kranken Herzens, Zeitsch. f. klin. Med. **9**, p. 276.
Traube (L.): Versuche üb. die Wirkung des Digitalins, Ueber die Veränderungen welche die Spannung des Aortensystems unter dem Einfluss der Digitalis erleidet, Zur Theorie der Digitalis Wirkung, Gesammelte Beitr. z. Path. u. Phys. I, p. 190, 252, p. 276; Einige Bemerk. üb. die Wirk. kleiner Gaben Digitalis mit oder ohne Chinin, id. III p. 216; Pneumonie mit Digitalis behandelt, Deutsche Klinik, Berlin 1859, p. 465.
Winogradoff: Ueb. die Einwirk. d. Digitalis auf den Stoffwechsel und den mittleren Druck i. d. Arterien, Virchows Archiv **20** (1861).
Zerner: Einfluss des Digitalis auf die Respiration, W. kl. Wochensch. 1891. Voy. aussi v. Basch, Klinische und experiment. Studien, Berlin 1892, II, p. 19.

Feuilles de Duboisia myoporöides. Duboisine.
Albertoni: Duboisin geg. hystero-epilept. Anfälle, Ther. Mon. 1893, p. 409.
Bancroft: Comm. to the Queensl. Philosoph. Society 1877, voy. Dujardin-Beaumetz: Dict. de thér. 1885—1889, II, p. 280.

Belmondo: Sur l'act. sédative et hypn. de la duboisine, Nouv. rem. 1893, p. 240.
Buonarotti: Dell' azione della pseudo-jusquianmina, Schm. Jahrb. 1894. n°. p. 10 p. 20.
Henxey (v.): Ueb. Duboisin sulf., Ctb. f. m. Wiss. 1895, p. 271.
Lewald: Ueb. die Anw. v. Dubois. sulf. bei Geisteskranken, Th. Mon. 1891, p. 639.
Marandon de Montyel (E.): De l'action dénutritive de la duboisine, Bull. gén. de thér. 1894, 28 Febr.; Contrib. à l'étude de l'intoxic. par la duboisine, Revue de médic. 1895, p. 86.
Mazzocchi e Antonini: Sulfate neutre de duboisine dans le traitement des affections mentales, Nouv. rem. 1893, p. 239.
Mendel: Nouv. contrib. à l'action calmante de la duboisine, Nouv. rem. 1893, p. 335.
Ostermayer: Sur l'act. sédative et hypnotique de l'atropine et de la duboisine, Nouv. rem. 1891. p. 197.
Preininger: Duboisin als sedativ. und Hypnot. bei Geisteskr., Ther. Mon 1891, p. 639.
Schmielevky (J. K.): Duboisine et scopolamine en psychiatrie, Nouv. rem. 1895, p. 13.

Feuilles d'Eucalyptus. Eucalyptol, Eucalyptéol.

Binz (C.): Ueber einige Wirkungen aetherischer Oele, Arch. f. exp. Path. 5 p. 117, 8 p. 61.
Buro (P.): Die Behandl. d. Malaria mit Eucalyptol-Injectionen, Ther Monatsh. 1891, p. 595.
Lafage: D'un dérivé crystallisé de l'essence de l'eucalyptus, Bull. génér. de thér. 1892, 15 Oct., 30 Nov.; Nouv. remèdes 1892, p. 544.
Nicols, voy. Dujardin-Beaumetz, Dict. de thérap. II, 1885—1889, p. 596.
Priestley: On the value of eucalyptus-oil as a desinfectant in sarlet fever, Lancet 1895, p. 861.
Ramel, voy. Nicols.
Todd (George B.): Notes on the Eucalyptus-oil, Husemann's Jahresbericht 1896, p. 357.

Feuilles de jusquiame, voy. herbe de jusquiame.

Feuilles de Matico.

Dethan u. Bertaut: Eine neue Matico-Varietät, Pharm. Centralh. 1898, p. 113.
Debout: voy. Dujardin-Beaumentz, Dict. de thérap. III, p. 573.
Jeffries (T.): Remarks on the efficacity of matico as a styptic and astringent, Liverpool 1844.

Feuilles de sauge.

Cadéac et Meunier: Contribution à l'étude physiol. de l'essence de sauge, Province médicale, Lyon 1890.
Cantani (A.): Farmacologia clinica, 2e Edizione II, p. 127.
Hill (I.): The virtues of sage in lengthening human life, London, (1755?).
Krahn (M.): Untersuch. üb. d. therap. Werth. d Salvia officinalis, Diss. Greifswald 1896; Fortschr. d. Med. 1896, p. 862; Nouv. rem. 1897, p. 238.
Semmler und Tiemann, Berichte d. chem. Gesellsch. 30, p. 379, Schimmel's Berichte 1897, April, p. 61, 62.
Swieten (van): voy. Cantani.
Vignard: De la sauge contre les sueurs profuses, Journ. de la Société de Nantes, 1866 p. 610.

Feuilles de Scopolia atropoides, Scopolamine, Scopoline.

Bock (E.): Bromhydrate de scopolamine en opthalmologie, Nouv. rem. 1894, p. 317.
Bourgon: Intoxicat. d. Scopolamin. hydrobrom., Ther. Monatsh. 1899, p. 556.
Ernst: Zur Frage üb. die Wirk. d. bromwasserstoffsäuren Scopolamins, Diss. Dorpat 1893.
Foster: Ein Fall v. Vergift. d. Scopolamin, Ther. Mon. 1896, p. 376.
Fuckel: Fall v. Scopolamin-Vergift, Th. Mon. 1896, p. 685.
Grossmann: Nouv. contrib. à l'act. du bromhydrate de scopolamine, Ther. Mon. 1895, p. 159, Nouv. rem. 1895, p. 185.
Guttmann (C.): Beitr. z. Kenntniss. d. Wirk. d. Scopolamin. hydrobrom., Th. Mon. 1894, p. 16.

G.

Rossi: Quelques propr. pharmacod. du Gymnema sylvestre, Rev. des travaux italiens en 1897, p. 35,. Archives italiennes de biol. 1896.
Shore (L. E.): Ein Beitr. z. Kenntn. v. d. Geschmacks-Empfindungen, Natw. Rundsch. 1892, p. 509.
Tomasini: Les hallucin. du goût et leur traitement par l'acide gymnémique, Rev. du trav. ital. en 1896, p. 23; Archiv. it. de biologie 1897.

H.

Hédonal. Méthylpropylcarbinol-uréthane).
Dreser: Ueb. ein neues Hypn. aus d. Gruppe d. Urethanen, Th. Mon. 1899, p. 612.
Enner: Mittheilungen über ein neues Schlafmittel, Ther. Mon. 1900, p. 549
Eulenburg: Bemerkungen über Hedonal, Ther. Mon. 1900, p. 449.
Goldmann: Ueber ein neues Hypn. aus d. Gruppe d. Urethane, Ther. Mon. 1900, p. 666.
Hachelham: Hedonal, D. med. Woch. 10 Dec. 1900, Nouv. rem. 1901, p. 172.
Hepner: Ueber Hedonal als Schlafmittell. Prag med. Woch. 1901, n⁰. 51.
Nawratzki und Arndt: Ueber das Hedonal, Ther. Mon. 1900, p. 372.
Neir: Ueber Versuche mit Hedonal, Ther. Mon. 1900, p. 549.
Schuller: Hedonal ein Hypn. der Urethangruppe, Ther. Mon. 1900 p 549.
Schuster: Hedonal, D. med. Woch. 1900, 7 Juni, Nouv. rem. 1900, p. 540.
Helianthus annuus.
Moncorvo: Traitement de la fièvre paludéenne, Nouv. rem. 1893, p. 1.
Herbe d'Aconit récente. Aconitine Pseudoaconitine.
Aubert: Sur l'action hydrot. de l'aconitine, Nouv. rem. 1894, p. 404.
Boehm (R.): Ueb. die phys. Wirk. d. Pseudaconitins nach Unters. des med. Dr. Ewer, Arch. f. exp. Path. **1**, p. 385.
Burnet: Case of poisoning by aconite, Ctb. f. med. Wiss. 1871, p. 192.
Cork: Liniment with liniment aconite and liniment sapocamphor., Lancet 1882, Juni.
Duquesnel: De l'aconitine cristallisée, 1871, p. 686.
Gübler: Emploi de l'aconitine dans les névralgies tri-faciales, Bull. génér. de thér. 1877, **92**. n_0. 3.
Haakma Tresling (T.): Vergiftiging door nitras aconitini, Ned. Tijds. v. Gen. 1880 I. p. 229; Nog iets over nitras aconitini van Friedländer, ibid. 1885, p. 174; en Plugge: Waarneming over de werking van twee verschillende soorten van nitras aconitini, ibid. 1884. p. 865.
Helmont (I. B. von): Comp. Marx, Lehre von der Giften, I, p. 89.
Högys: Die Wirk. einiger Alkaloide auf die Körpertemperatur, Arch. für exp. Path. **14**, p. 128.
Korma: Oesterr. Ungar. Viertelj. f. Zahnheilk. Jan. 1885.
Krämer (F.). Beiträge z. Kenntniss d. Wirk. d. Pseudacontins, Diss. Kiel 1893.
Leroy: Action de l'aconitine dans le traitement de la céphalée d'origine syphilitique, Ann. de Dermatol. et de Syphilig. 1887, p. 79, Jahrb. d. Med. 1888, p. 543.
Plinius (C. J.): Comp. Marx (J. F. H.), Lehre von der Giften I, p. 28.
Plugge (P. C.): Vergiftiging met aconitin, Ned Tijdsch. voor Geneesk. 1881, p. 865, 689; Onderz. over de physiologische werking van verschillende soorten acconitin op spieren en zenuwen id. id. 1881, p. 721; Unters. über die physiol. Wirkung von Aconitin auf Muskeln u. Nerven, Virchow's Archiv 87, p. 410; Overzicht van de chem. samenstelling en pharmacod. waarde, enz. Amsterdam, van Rossem, 1885.
Renterghem (A. W. v.): Een veilige manier om aconitine voor te schrijven, Ned. Tijdschr. voor Geneesk. 1889, I, p. 254.
Schneider: Resorption von Giften durch die Haut, Pharm. Centralh. 1895, p. 443.
Schroff (C. v. J.): Beitr. zur Kenntniss d. Aconit, Ctbl. f. med. Wiss. 1871, p. 843.
Schutter: Over nitras aconitini van Friedländer, Ned. Tijds. voor Gen. 1885, p. 86.
Sick (P.): Ein Beitrag zur Kenntniss d. Aconit. Wirkung, Diss. Greifswald, 1894.
Snijders (C. J.): Heroïca. Ned. Tijdsch. voor Gen. 1883, p. 453.
Steckhan: Beiträge zur Wirkung des Aconitins, Diss. Kiel 1891.
Storek: Libellus, quo demonstratur. stramon., hyoscyam., aconit. non solum tuto posse exhiberi uso interno hominibus, verum etc. Vindobonae, 1762.

Tilt: Brit. med. Journ. 1882, April.
Tison: Behandlung des Gesichts-Erysipels mit Aconitin. nitricum, Ther. Mon. 1893. p. 506.
Veil: Zufällige Vergift mittelst 12 mg. v. kryst. Aconitin, Ther. Mon. 1894, p 422.
Vibert: Sextuple empoisesonnement accidentel par l'aconitine. Trois morts. Nouv· remèdes 1892, p. 160.
Wager (G.): Beiträge zur Toxicol, des aus dem Aconitum Napelli dargestellten reinen Alkaloids, Aconitin, u. s. w. Diss. Dorpat. 1847.
Wedekind: Teinture d'aconit contre le tétanos, Nouv. rem. 1894, p. 142.
Younnan: A case of bronchocele complicated with laryngeal spasm, Centralbl. für med. Wiss. 1886, p. 383.

Herbe de Ciguë récente. Coniine. Cicutine.

Ablous: La fatigue musculaire, Rev. intern. de bibliograph. méd. 1883, p. 383.
Acharow: Ueb. die physiol. Wirk. des chlorwasserstoffsauren Coniin auf den tierischen Stoffwechsel, Ct f. med. W. 1886, p. 369.
Arnstein: Zur Behandl. d. Tetan. traum., Ther. Mon. 1888, p, 784.
Bardet (G.): Leçons sur les alcaloïdes, Nouv. rem. 1893, p. 180.
Benneth (J. H.): Case of poisoning bij hemlock, Edinb. M. and. d. Journ. 1845, p. 169.
Burmeister: Ueber die Wirk, des Coniin auf dem Kreislauf, 1891 Diss. Kiel.
Demme: Heilung eines Falls v. Tetan. rheum. durch Coniin hydrobr., Ther. Mon. 1887, p. 28.
Hoffmann (A. W.): Ber. de D. chem. Gesellsch. 1879, p. 990.
Ladenburg u. Hoffmann: Ber. d, D. Chem. Gesells. 1884, 1885, 1889, 1891.
Meldon: Ueber die Behandlung des Tetanus, Th. Monatsh. 1887, p. 450.
Oesterlen: (Fr.): Heilmittellehre 1851, p. 656.
Praag (Leonides v.): Toxic. pharmacod. studien. Coniine, Lancet 1854, p. 645.
Prévost: Recherches relatives à l'action phys. du bromhydrate de coniine, Arch. de phys. 1880, p. 40–73.
Quarin (J.): Tentamina de cicuta, Vindobonae 1761.
Sanctis (G. de): Sur l'existence de la coniine dans le sambucus nigra, Revue des travaux de pharm. publiés en Italie par U. Mosso 1895, p. 26, Arch. ital. de biologie 25, fasc. 2.
Santesson: voy. *Curare.*
Schroff (K. D.): Einiges über Conium maculatum, Wochblt. d. k.-k. Ges d. Aerzte in Wien 1856, p. 17, 33, 49, 73, 102.
Schulz (H.): Ein Fall v. Coniin-Vergiftung, D. med. Woch. 1887, n°. 23; und Peiper: Z. Wirk. d. Con. hydrobr., Arch. f. exp. Path. 20, p. 149,. Ueb. d. Pararellismus der Wirkungsart bei Coniin und Curare, Zeitsch. f. klin. Med. 3, p. 10.
Steinhauslin: Ueber die pharmakol. Wirk. u. d. ther. Anwendung d. Con. hydrobr. Diss., Ther. Monatsh. 1887, p. 279.
Stoerck (A.): Libellus, quo demonstratur, cicutam non solum usu interno tutissime exhiberi, et esse simul remed. valde utile... etc. Vindobonae 1760 Libellus secundus, 1761, Suppl. necess. 1761.
Wood (H. C.): Therapeutics, its principles and practice 1892, Philad. p. 328, 329.

Herbe de jusquiame, Hyoscine, Hyoscyamine, Pseudohyoscyamine

Adler: Ein Fall schwerer Hyoscin-Vergiftung, Berl. kl. Woch. 1891 n°. 10.
Ceramicola: Empoisonnement par la jusquiame, Revue des trav. ital. en 1897, par Mosso. p. 39, Arch. ital. de biologie 1897.
Dotto (U.): L'act. physiol. de l'hyoscyamine, Rev. des trav. ital. en 1895 par Mosso p. 19. Arch. ital. de biologie 1896.
Dornbluth: Ueb. einige beruhigende Mittel f. Geisteskranke, Ther. Mon. 1889, p. 361.
Dörner: Ueb. die Anwendung d. Hysc. hydroiodic. bei Geisteskranken, Ther. Monatsh. 1898, p. 352.
Edlefsen u. Illing: Ueb. die Wirk. d. Hyoscin. hydroiod., Centrb. f. med. Wiss. 1881 n°. 23.
Egeling: Over het geneesk. gebruik van extr. hyoscyami, Ἱπποκράτης, Rott. 1824, p. 177.
Erb; Ueb. Hyoscin, Ther. Monatsh, 1887 n°. 252.

Friedländer (R.): Ueb. Nebenwirk. u. Intoxicat. bei der Anwend. neuerer Arzneimittel: 8, Hyoscin, Ther. Monatsh. 1894, p. 533.
Gnauck: Ueb. die Anwend. u. Wirk. d. Hyoscyamins bei Geisteskranken und Epileptischen, Berl. klin. Woch. 1881, 1882, p. 142.
Gray: Remarks on the use of hyoscine, Brit. med. Journ. 1892, 2 April.
Guicciardi: Des effets physiol. et thérap. de la pseudohyoscyamine, Nouv. remèdes, 1895 p. 436.
Haver Droeze (J. J.): Eenige aanteek. over waargenomene werk. v. hydroiodas hyoscini, Ned. T. v. Gen. 1883, p. 661.
Haynes: Hydrobromate of hyoscine as a hypnotic in private praxis, Therap. Gazette 1886, Sept.
Herbert: A case of hyoscine poisoning, Lancet 1892, 2 April.
Kuy: Berl, klin. Wochens. 1888, n°. 50.
Kobert (R.): Ueb. Hyoscin, Ther. Mön. 1887, p. 267.
Korn (E.): Ein Fall v, Hyoscin-Vergift., Ther. Mon. 1891, p. 645.
Malfilate et Lemoine: Gaz. méd. de Paris, 1889 Sept. n°. 36.
Murray: Apparatus medicaminum, Goettingen 1793, I, p. 656.
Poulet: Sténose du pylore traitée avec succès par l'hyoscyamine associée à la morphine, Nouv. rem. 1899, p. 91.
Rabow: Ueber Hyoscin, Ther Monatsh. .889, d. 367.
Ramadier et Sérieux: Emploi du chlorhydrate d' hyoscine chez les aliénés, Nouv. rem, 1891, p. 502.
Renzi (de): Chlorhydrate d'hyoscine contre la paralysie agitante, Nouv. rem. 1897, p. 763.
Rudolph: Centralbl. für klin. Med. 1892, n°. 40.
Schaefer: Ein Fall von Hyoscin. intoxic., Ther. Mon. 1892, p. 98.
Scheltema (G. P.): Hyoscyami nigri prima descriptio botanica ejusque herbae, radicis et semin. analys. chem Rheno traject 1826, 1827
Serger: de l'action de l'hyoscine dans les affections mentales, Nouv, remèdes 1891, p. 197.
Sohrt: Ueber die Wirkung des Salzsäure-Hyoscins, Arch. f. exp. Path. **22**, p. 396.
Stella (de) et Noëra: Etude pharmacod. III, p. 381.
Thomas (A. J.): De Hyoscyamo nigro, Diss. Lugd. Bat. 1845.
Umpfenbach: Therap. Mittheil., Ther. Monatsch. 1889, p. 256.
Willerap: Chlorhydrate d'hyoscine comme hypnotique dans les maladies mentales, Nouv. rem. 1892, p. 344.
Wood: (H. C.): Hyoscine, its physiol. and therap. aciton, Ther. Gazette, 1885.

Herbe de Lobelia, Lobelia inflata, Lobelia syphilitica, Lobéline, Isotomine.

Bardet: Leçons sur les alcaloides, Nouv. rem. 1893, p. 183.
Bartram: Description, virtues and uses of saundry plants of these northern parts of America, Philadelphia 1751.
Bliedtner: Beitr. z. Kenntniss d. Wirk d. Lobelins, Diss., Kiel 1891.
Butler: Successful treatment in three cases of tetanus, Ct. f. med. Wiss. 1871. p. 163.
Dreser: Pharmakol. Unters. üb. d. Lobelin u. die Lobelia inflata, Arch. f. exp. Path. **26**, p. 236—266; Ther. Nonatsh. 1890, p. 188.
Harnack: Jaborandi, Arch. f. exp. Path. p. 292—393.
Kalm (P.): The lobelia, a certain remedy against the venereal diseases, London 1758, p. 202—212, in Hallers med. chir. and anat. cases.
Milne (A.): Remarks on version and uterine tetanus, Centr. f. m. Wiss. 1872, p. 624.
Moncorvo: De l'asthme chez les enfants, et de son traitement par la teinture de lob. infl., Bull. gén. de thér. 1888, p. 321; Ctb. für med. W. 1887, p. 350.
Neumann (K. G.): Bemerk. über die gebräuchl. Arzneimittel, Berlin 1849, p. 233.
Ott: Note on the action of lobeline on the circulation, Boston med. and surg. Journ. 1875, Ct. f. m. Wiss. 1875, p. 720.
Plugge (P. C.): Over de toxische werking van isotomine, Ned. T. v. Gen. 1893, 1 p. 807.
Reichard: Note on the uses of Lob. infl., Ctb. f. med. Wiss. 1886, p. 368.
Riecki (C. v.): Die neueren Arzneimittel, 1842 Stuttgart.
Silva Nunes: De la teinture de lob. infl., Bull. gén. de thérap. 1886, p. 16, Brit. med. Journ. 1889, p. 1051.

Wood (H. C.) Therap. its principles and practice, Phil. 1891, p. 793.
.... Poisoning by lobelia, Lancet 1884 I, p. 265, comp. Koberts; Jhrb. über 1884, p. 249.

Héroïne. Chlorhydrate de diacétylmorphine.

Artaud: De l'éther diacétique de morphine contre la douleur, Nouv. rem. 1901, p. 35.
Brauer: Erfahrungen über Heroin, D. Arch. f. kl. Med. **68**, n⁰. 1 en 2.
Carbonel y Soles: Intoxicat. par l'héroine, Nouv. Rem. 1900, p. 14.
Dreser (H): Pharmakol. über einige Morphinderivate, Th. M. 1898, p. 509, Ueber den exp. Nachw. der Vertief. und Verlangs. der Athemzüge, Pfl. Archiv **80**, p. **86**.
Floret: Klin. Vers. über die Wirk. und Anw. des Heroins, Th. Mon. 1898 p. 512.
Fraenkel: Ueber Morphine-derivate in ihrer Bedeutung als Hustenmittel, Münch. med. W. 1899, n⁰. 46.
Guinard: Rech. expérim. sur l'éther diacétique de la morphine, Journ. de physiol. et de pathol. génér. 1899 Sept.
Kundel: Cas de démorphinisation par l'héroine, Nouv. rem. 1900, p. 294.
Klink: Grosse Heroindosen ohne Intoxic. Erscheinungen, Münch. m. Woch. 1899, n⁰. 42.
Kropil: Ueber die Unschädlichk. d. Heroins, Ther. Mon. 1900, p. 382.
Laumonier: l. c. Nouv. Rem. 1901, p. 390.
Lebedeff: Etude pharmacodynamique sur l'héroine, Diss. Génève 1899.
Leo (H.): Ueber den therap. Werth des Heroïns, D. med. W. 1899, n⁰. 12.
Levy (L.): Die anwend. d. Heroïns bei Herzkrankheiten, Ther. Mon. 1901, p. 378.
Runkel L'héroine en pédiatrie, Nouv. rem. 1900, p. 402, 1901 p. 44.
Saint-Martin (T.): Etude sur les effets de l'administ. répétée et prolongée de l'éther diacétique de la morphine, Nouv. rem. 1900, p. 481, 508.
Santesson (C. G.): Einige Versuche über die Registrirung der Heroïn-Athmung, Pfl. Arch. **81**, p. 348.
Waincier: voy. Nouv. rem. 1900, p. 14.
Winternitz (H.) Ueber die Wirk. d. Morphine und einiger Abkömmlingen auf die Athmung, Pfl. Arch. **80**, p. 344.

Hexaméthylènetétramine, voy. Urotropine.

Holocaine.

Bock: Nouv. contrib. à l'action thérap et aux effets second. fâcheux de l'holocaïne, Nouv. rem. 1898, p. 14.
Chevalier (M. J.): Holocaïn i. d. Augenheilk., Ther. Mon. 1898, p. 56.
Guttmann: Ueber Holocain, ein neues Anaesthetic., D. med. W. 1897, p. 165.
Hainz: Ueb. Toxicität des Holocaïns und seine Anwend. i. d. Opthalmologie, Centr. f. prakt. Augenheilk. 1897, Marts.
Lagrange et Coste; Valeur comparative de l'holocaïne et de la cocaïne en opthalmologie, Nouv. rem. 1898, p. 56.
Loewenstamm (F.): Ueber weitere Versuche mit d. Holocain hydrochl., Ther. Mon. 1897, p. 268.

Huile de bouleau. Feuilles de bouleau. Piper Chavica Betle.

Schimmel: Jahresb. 1897, April, p. 7.
Waring (E. J.): Bazar medicus in India, London 1883, p. 27, 28.

Huile de Santal. Salosantal.

Henderson: Med. Times and Gazette 1865, 3 Jani.
Linhart: Das Oleum santali indicirt i. d. Behandl. d. Gonorrhëen, Ther. Monatsh. 1888, p. 140.
Morton: Exanthem nach Sandeloel, Th. Monatsh. 1897, p. 446.
Posner (C.): D. med. Woch. 1886 n⁰. 36.
Rosenberg (S.): Einiges üb. die Wirk. und Nebenwirk. des Ol. ligni santali Ostindici, Ther. Monatsh. 1887, p. 218.
Rumphius: voy Dujardin-Beaumetz, Dict. de thérap. IV, p. 535.
Werler: Ueb. Anwendungsweise und Wirk. d. Ol. Salosantali bei d. intern. Med. d. Krankheiten d. Harnorgane, Th. Monatsh. 1898, p. 266; Nouv. rem. 1891, p. 503.

Huiles iodées.

Coronedi: e Marchetti: Degli oli grassi iodati, Firenze 1898.
Winternitz (H.): Ueb. d. Verhalten v. Iodfetten im Organism. und deren therap. Verwerthung, D. med. Woch. 1897 n⁰. 23; Ueber Iodfetten und ihrem

Verhalten im Organism., Zeitschr. f. phys. Chemie **24** n⁰. 5 en 6.
Hydrastine, Hydrastinine, Hydrastis canadensis, voy. Rhizome d'hydrastis canadensis.
Hydrate d'amylène.
Aukes: Amylenhydrat-vergiftung, Ther. Monatsh. 1892, p. 623.
Brackmann: Amylenhydr. bei Diabetes insipidus. Ther. Monatsh. 1896, p. 641.
Dietz: Ueber Amylen-hydrat-Intoxication Ther. Mon. 1888, p. 197.
Drews: Amylenhydrat gegen Epilepsie, Ther. Monatsh. 1891, p. 308.
Friedländer, Ueber Nebenwirkungen u. Intoxicationen, Ther. Mon. 1893, p. 370.
Harnack u. Meyer: Das Amylenhydrat, eine pharmak. Studie, Zeitsch. f. klin. Medicin **24**, p. 374.
Lehmann (G.): Die Wirk. d. Amylenhydrats, Th. Mon. 1887, p. 501.
Mering (J. von: Das Amylenhydrat, ein neues Schlafmittel und seine Auwendung i. d. Medicin, Ther. Mon. 1897, p. 249.
Peiser: Du l'action du chloral hydraté et de l'hydrate d'amylène sur l'élimination de l'azote chez l'homme, Nouv. rem. 1893, p. 142.
Scharschmidt: Ueb. die Verwendbarkeit d. Amylenhydrats, Ther. Monatsh. 1887, p. 329.
Umpfenbach: Amylenhydrat gegen Epilepsie, Ther. Mon. 1890, p. 499.
Wildermuth: Amylenhydrat gegen Epilepsie, Ther. Mon. 1889, p. 572.
Hydrate de chloral, voy. chloral hydraté.
Hydrogène phosphoré.
Boltenstern: Diss. 1889.
Schulz: Ueber Phosphorwasserstoff, Arch. f. exp. Path. **27**, p. 314.
Hydroxylamine Phénylhydroxylamine.
Binz (C.): Toxicologisches über das Hydroxylamin. Virchow's Arch. **113**, p. 1; Ueber die nervenlähmende Wirk. d. Phenylhydroxylamins, Arch. für exp. Path **86**, p. 40J.
Brunton (T. Lauder) Note on hydroxylamine hydrochlorate as a substitute for nitrite of amyl or nitroglycerine, St. Barth. Hospit. Rep. **20**, p. 189; Husemann's Jahresb., 1895, p. 339.
Eichhoff: Ueb. das Hydroxylamin, als neues wichtiges dermatotherapeutisches Heilmittel, Monatsh. f. prakt. Dermat. 1889, n⁰. 1.
Fabry (Joh.): Zur Behandl. d. Psoriasis, in's besondere mit Hydroxylamin, Ctbl. für med. Wiss. 1889, p. 650.
Lewin (L.): Ueb. Hydroxylamin, Ein Beitrag z. Kenntn. d. Blutgifte, Archiv f. exp. Path. **25**, p. 306.
Loew (O.): Ein natürliches System der Giftwirkungen 1893, p. 38 en v. v.
Wislicenus: Zur Kenntniss des Hydroxylamins, Natw. Rundschau 1893, p. 569.
Hyoscine, Hyoscyamine, voy. Herbe de jusquiame.
Hypnal, voy. Chloralantipyrine.
Hypnone.
Kamensky: Contrib. à l'act. physiol. de l'hypnone, Nouv. rem. 1890, p. 169.
Nenki (M): Die Oxydation v. Acetophenon im Thierkorper, Jhrb. f. Thierchemie, 1878, p. 191.
Hypnotiques en général, voy. aussi narcotiques.
Bardet: De la valeur thérapeutique comparée des hypnotiques, Nouv. rem. 1894, p. 26.
Bradbury (I. B.): On some points, connected with sleep, sleeplesness and hypnotics, Lancet 1899 24 June, 1, 8, 15 July.
Diehl: Vergleichende Untersuch. über die Stärke d. narkotischen Wirk. einiger Sulfonen, u. s. w. Diss. Marburg 1894.
Gordon (I.): The action of some recent hypnotics on digestion, Brit. med. Journ. 1891. 13 July.
Jasiéwicz: De la médication hypnotique et des médic. hypn. nouveaux, Nouv. rem., 1893, p. 532.
Nebelthau: Zur Glycogenbildung i. d. Leber, Zeitsch. f. Biol. 1891, p. 138.
Pilcz: Sur la valeur thér. comparée de divers hypn. et de leur indication, Nouv. rem. 1897, d. 190.
Pirocchi: L'azione degli ipnotici associati ai diuretici sulla funzione renale, Policlinico VII, p. 52.
Rumpf: Unters. über die Wärme-regulir. in d. Narkose und im Schlaf, Pflüg. Archiv **33**, p. 538.

Schneegans u. Moring (von): Uber die Beziehungen zwischen chem. Constitution u. hypnot Wirk., Ther. Mon. 1892, p. 327.
Umpfenbach: Ther. Mittheilungen, Beruhigungs- u. Schlafmittel bei Geisteskranken, Ther. Mon. 1889, p. 251—258.

Hyposulfite de mercure et de potassium.
Dreser: Zur Pharmakologie des Quecksilbers, Aichiv. f. exp. Path. **32** p. 456.
Rille (J. H.): Ueb. Behandl. der Syphilis mit Kalium-Quecksilberhyposulfit, W. med. Presse 1896, n⁰. 3—6.

I.

Iodates, voy. acide iodique.
Iode.
Baumann (E.): Uber das normale Vorkommen von Iod im Thierkörper, Zeitschrift f. phys. Chemie **21**, p. 319—330, p. 481 en **22** p. 1; Ueber die Iodverbindungen der Schilddrüse, Münch. med W. 1896: n⁰. 17; Baumann und Goldmann: Ist das Iodothyrin (Thyro-iodin) der lebenswichtige Bestandtheil der Schilddrüse?, Ther Monatsh. 1897, p. 283.
Blondel: Zur Kenntniss der Jodtinctur, Ther. Monatsh. 1896, p. 509; Médecine moderne 1896, n⁰. 48.
Blum (F.): Ueber Halogen-Eiweiss-Derivate und ihr physiologisches Verhalten, Ctb. f. med. Wiss. 1897, p. 386.
Bouveyron: L' ode métallique dans la syphilis.
Cervello: Influence de l'iode sur la température des phthisiques, Revue des travaux ital. par U Mosso 1894, p. 8, (Archiv. ital. de biologie).
Gairdner: Essay on the effect of iodine on the human constitution, Londen 1824.
Heidenhain (R): Versuche über den Vorgang der Harnabsonderung, Pflügers Archiv **9**, p. 1.
Jitta (N. M. Josephus): Experimenteele haemoglobinurie en haemoglobinaemie, Diss. Amsterdam 1885, p. 77.
Klietsch: Iode dans la fièvre typhoide, Nouv. rem. 1893, p. 357.
Lebrecht: Ueber Iod-derivate der Eiweiss-Körper, Ctb. f. med. W. 1898, p. 274.
Lépinois: Ueber die Einwirk. v. Iod auf Eiweiss-Stoffe, Ph. Cth. 1897, p. 704.
Lorenz: Ein eigenthümlicher Fall v. Iodvergiftung, D. med. W. 1884, n⁰. 45.
Lücke: Zur Behandlung des Kropfes, Berl. kl. Woch. 1868, n⁰. 25 en 52.
Lugol (J. G. A.): Practical remarks on the employment of iodine, Med. Times 1846. p. 445.
Luton: Archives de médec., Oct. Nov. 1867.
Martini: Journ. d. connaiss. médico-chirurgicales, 1821 p. 90, comp. Dujardin-Beaumetz: Dict. de thérap. III, p. 140.
Mourson: Thèse de Paris, 1869, voy. Dujardin-Beaumetz, Dict. de thér. III, p. 120.
Müller: Teinture d'iode contre les contractions tétaniques pendant le travail, Nouv. rem. 1896, p. 472.
Ollé: De la dyspepsie et de son traitement par la teinture d'iode, Thèse de Paris, 1878.
Pellacani: Sulla tossicologia del jodo e di alcuni suoi preparati, Jahresb. f. Thier-Chemie 1885, p. 117.
Pepiel: De l'influence la lumière, des temps et de la pureté de l'alcool sur la stabilité de la teinture d'iode, Nouv. rem. 1895, p. 258.
Prins (A. L.): Ueb. den Einfluss des Iods auf die Schilddrüse, Diss. Freiburg 1895.
Rademacher, comp. Dujardin-Beaumetz, Dict. de thér. III, p. 139.
Renzi (de): Iode dans la tuberculose palmonaire, Nouv. rem. 1892, p. 515.
Richter (P): Beiträge zur Iodmedication.
Rose (E.): Das Iod in grossen Dosen, Studien an Eierstock-Einspritzungen, Virchow's Archiv **35**, p. 12.
Roussy: De l'agent pathogène de l'influenza, Revue de médecine 1895, p. 643.
Schede: Ueb. die feineren Vorgänge nach der Anwendung starkerer Hautreize besonders d. Iodtinctur, Centr. f. m. W. 1872, p. 857.
Schwalbe: Virchow's Archiv 1872, p. 88.
Tagliaferri: Le inezioni iode-ioduren nella cura delle cheratite parenchymscrofulose, Boll. dell. Acc. R. medica di Roma, **23** p. 402.

Tambach: Zur Chemie des Iods i. d. Schilddrüse, Ph. Centralh. 1898, p. 374.
Topp: Ein Fall v. hochgradiger Idiosynkrasie gegen Iod, Therap. Monatsh. 1896, p. 403.
Tranchina (L.): Influenza comparativa dell' iodio e del guajacolo sulla temperatura dei ftisici, Husemann's Jahresb. 1896, p. 318.
Velpeau: Comp. Dujardin-Beaumetz, Dict. de thérap. III, p. 142.
Viallet: Ph. Centralhalle 1898, p. 529.
Walter (Fr.): Untersuch. üb. die Wirk. d. Säuren auf den th. Organismus, Archiv f. exp, Pathol. 7, p. 148.
Wroblewski: Ueber die Anwendung von Iodtinctur bei Nasen- und Rachen-Krankheiten, Ther. Monatsh. 1894, p. 135.
Zeissl: Wien. med. Woch. 1874, 15 Nov.

Iodocaféine. Voy. caféine iodée,

Iodotannin.

Gay: Sur les sirops iodotanniques et la dissimulation de l'iode par le sucre inverti, Nouv. remèdes 1896, p. 256.
Guillermond: voy. Ferrand, Aide-mémoire de pharmacie 1883, p. 389.
Sigmund: voy. Cantani, Farmacologia clinica V, p. 79 (2a Edizione).
Toutain: De l'iode directement assimilable, 1893, Paris.

Iodoterpène, Voy. terpène iodé

Iodovasogène, vasogène iodé.

Leistikow: Sur l'action thérapeutique de l'iodo-vasogène, Nouv. rem. 1895, p. 187; Ueber Iodvasogen als Ersatz i. d. internen Gebrauch d. Iodsalze, Ctb. f. m. W. 1897, p. 335.

Iodures alcalins en général.

Adamkiewicz: Iod und Acnepusteln, Charité-Annalen 1878, p. 381.
Backziewich: Sur l'absorption de l'iodure de potasse dans le rectum des sujets malades et bien portants, Nouv. remèdes 1892, p. 365.
Barbera: Ueb. die Erregbarkeit von Herz und Gefässnerven nach Injektion van IoNa und phosphors. Natron, Pflügers Archiv 68, p. 434.
Baumann (E.): Ueber das normale Vorkommen von Iod. im Thierkörper, Zeitschrift f. phys Chemie 21, p. 319—330, p. 481 en 22 p. 1; Ueber die Iodverbindungen der Schilddrüse, Münch. med. Woch. 1896, n⁰. 17; Baumann und Goldmann: Ist das Iodothyrin (Thyro-iodin) der lebenswichtige Bestandtheil der Schilddrüse? Ther. Monatsh. 1897, p. 283.
Bernard (Cl.): Leçons de physiologie expérimentale, 1856 II, p. 96 en v.
Bill: Journ. chem. Society, London 1 p. 731; Americ. Journ. of Sciences 12, n⁰. 3.
Binz (C.): Zerlegung des Iodkaliums im Organismus, Jahrb. f. Thierchemie 1874, p. 92; Virchow's Archiv 46, p. 145, 62. p. 124.; Beiträge zur pharmakol. Wirk. d. Halogene, Arch. f. exp. Path. 34, p. 184,
Boeck (H. v.): Zeitschr. f. Biologie 3, p. 393.
Boehm u. Berg: Beiträge z. Pharmakologie des Iods, Archiv f. exp Pathol. 5, p. 329.
Brasol (L. von): Wie entledigt sich das Blut von einen Ueberschuss an Traubenzucker? du Bois Reymond's Arch. 1884, p. 211.
Briquet: L'iodisme, Semaine médicale, 8 April 1896, p. 137; Ned. Tijdsch. v. Geneesk. 1896, II p. 353.
Broes v. Dort: Over artsenij-exanthemen naar aanleiding van een geval van iodium-dermatose, Ned. Tijdsch. v. Gen. 1894, II p. 369.
Bryson Delavant: Nouveau mode d'administrer l'iodure de potassium, Nouv. rem. 1892, p. 437.
Buchheim (R.): Ueb. die Wirkung des Iodkaliums, Arch. f. exp. Path. 3, p. 104.
Buck (D. de): Act. physiol. et thérap. de l'iode et des iodures alcalins, Belgique médicale 1896 n⁰. 7.
Bunge (G.): Ueber die Bedeutung des Kochsalzes und das Verhalten der Kalisalze im menschlichen Organismus, Zeitsch. f. Biologie 9, p. 104.
Cohen (G. A.): Note on a simple manner of overcoming the catarrh consequent on the administration of potass-iodide, Husemanns Jhrb. 1895, p. 338.
Cohnheim u. Lichtheim: Ueber Hydrämle und hydraemisches Oedem, Virchow's Archiv 69, p. 106.
Corin: voy. Henrijean.
Cullen: Comp. Lewin: Die Nebenw. d. Arzneimittel 1893, p. 405.

Cyon (E. v.): Beiträge z. Physiol. d. Schilddrüse und des Herzens, Pflüger's Archiv **70**, p. 175 u. s. w.; Iodnatrium und Muscarin, ibid. p. 643; Die phys. Herzgifte, id. **73**, p. 43.
Devoto (L.): Ueber die Ausscheid. v. Iod. und Salicylpraeparaten, Ctb. f. klin. Med. 1891, p, 129.
Drechsel (E.): Ueber das Achsenskelett v. Gorgonia Cavollini, Zeitschr. f. Biol. **33**, p. 90
Dujardin-Beaumetz: Dictionaire de thérapeutique, 1889 III, p. 169.
Ehrlich (P.): Ueber Wesen und Behandl. d. Iodismus, Charité Annalen 1885.
Ehrmann: Ueber Trigeminus-Neuralgie bei acutem Iodismus, Wien. med. Bl. 1890, n⁰. 44.
Éloy voy. Huchard.
Falck (C. P.): Virchow's Archiv Bd. **56**, p. 318.
Feibes (E.): Ueber eine eigenthümliche Art und Anordnung eines Iod-exanthems bei einen halbseitig gelähmten, Ther. Monatsh. 1894, p. 531,
Finger (E.): Der acute Iodismus und sein Gefahr in der Syphilis-therapie, Wiener med. Woch. 1892, n⁰. 36—38.
Fournier: Revue mens. de méd. et de chirurgie, 1877, p 633. Voy. Lewin: Die Nebenw. d. Arzneimittel, 1893, p. 405; Action de l'iodure de potassium, Gaz. hebdomad. 1889, p. 189.
Frankenberger: Acute Laryngitis nach inn. Ioka-Gebrauch, Ther. Monatsh. 1898, p. 930
Fubini e Fiori: Ueber den Einfluss d. Ioka auf die Peptonisirung des Eiweisses, Moleschotts Unters. **12**, p. 462.
Gaglio: Se l'organismo animale decomponga il joduro de potassio? Jahrb. f. Thierchemie 1887, p. 93.
Godefroy (Joh.): De vochtresorptie uit den darm na verhooging van het NaCl-gehalte van het bloed in verband met de behandeling van cholera, Diss. Amsterdam, 1887.
Groenouw: Acutes Glottisoeden nach Iodkal.-Gebrauch, Ther. Monatsh. 1890, p. 105.
Grijns (C.): Ueber den Einfluss gelöster Stoffe auf die rothen Blutzellen u. s. w., Pflüger's Archiv. **63**, p. 86.
Hallopeau: Pemphigus iodique, comp. Rosin l. c., p. 174.
Hampel: Acuter Iodismus, Ther. Monatsh. 1896, p. 239.
Henrijean et Corin: Action physiologique et thérap.des iodures, Archives de pharmacodynamie II, n⁰. 5 en 6.
Heubel (E.): Pharmakol. Unters über das Verhalten verschiedener Korper-Organe zur Iodkalium-Resorption, Diss. Dorpat 1865.
Huchard et Eloy: Gazette hebd. 1889, p. 170.
Issersohn (L.): Ein Beitrag zum Verhalten einiger Iodpräparate im thierischen Organismus, Diss. Berlin 1879.
Kämmerer: Ueber die arzneiliche wirk. d. Iods und des Sublimats, Virchow's **59**, p. 459; Ueb. die Zerlegung des IoKa im Organismus, idem **60**, p. 526.
Klees (R.): Over chloorvermindering in de urine bij acute koortsige ziekten en hare afhankelijkheid van nieraandoening, Diss. Amsterd. 1885.
Kletzinsky comp. Husemann's Arzneimittellehre 1875, p. 810.
Kopp: Münch. med Woch. 1886, p. 493.
Külz (L.): Können v. d. Schleimhaut des Magens auch Bromide und Iodide zerlegt werden? Zeitsch. f. Biologie **23**, p. 460.
Lafay (L.): Etude clinico-chimique sur l'éliminat. urinaire de l'iode, Husemann's Jahrb. 1893, p. 358.
Lapicque: C. Rendus de la Société de biologie 6 fevr. 1892, comp. Henrijean ou Morin l. c. p. 423.
Leuch: Ueber die Ausscheid. von Iod- und Salicylpraeparate, Ctrbl. für klin. Med. 1890. n⁰. 46.
Lewin (L.): Die Nebenwirk. d. Arzneimittel 1893, p. 302—414; Ueb. Hydroxylamin, Arch. f. exp. Path. **25**.
Meissner; Bericht über die Fortschritte d, Anatomie und Physiologie 1862, p. 253.
Michaëlis (Ad. Alf.): Die physiol. und therap. Wirkungen des Iod und der Iodverbindungen, Erlangen 1892.
Monnikendam (S.): Over splitsing van iodium- en bromiumverbindingen in het dierlijk lichaam, Diss. Amsterdam 1886.

Nencki (M.) und Schoumow-Simanowsky: Studien über das Chlor und die Halogenen im Thierkörper, Archiv f. exp. Path. 34, p. 313.
Norris: The influence of the bromides in the prevention of iodism. Centr. für med. Wiss. 1885 p. 816.
Oppenheimer: Ueber Iodkaliumwirking, Ther. Mon. 1889, p. 537.
Prevost et Binet: Action de l'iode et des iodures sur la pression artérielle, Revue méd. de la Suisse Romande 1890.
Peiper: Uebergang von Arzneimitteln aus dem Blut in die Galle, Zeitschr. f. klin. Medic. 4, p. 402.
Quaedvlieg (P. A. M. H.): Bijdrage tot de kennis der lotgevalien van het uitwendig aangewende iodoform en iodol, Diss. Amsterdam 1887.
Rabuteau (A.): Eléments de thérap. et de pharmacologie 1875, p. 171.
Ricord (Ph), Comp. Lewin, Nebenw. d. Arzneimittel 1893, p. 402.
Rieder: Ueb. einen besonderen Fall von Iodismus, Münch. med. Woch 1117, p. 73.
Röhmann u. Malachowski: Ueber Entstehung und Therapie des acuten Iodismus, Ther. Mon. 1889, p. 301; Nachtrag id. 1890, p. 32.
Rosemann (R.): Ueber die Retention von Harnbestandtheilen im Körper, Pflügers Archiv 72, p. 467.
Rosenbach und Pohl: Das antagonistische Verhalten der Iod- und Salicylpraeparaten bezügl. die Ausscheid. in Gelenke, Exsudate und Transsudate, Berl. kl. Woch. 1890, p. 373, ib. 1891.
Rosin: Ueber eine seltene Form des Iodismus, Ther. Mon. 1896 p. 173.
Sansoni u. Battistini: Klin. und exp. Unters. über die Einwirkung von Brom- und Iodkali auf die Magenverdauung, Jahrb. f. Thierch. 1891, p. 213.
Sartison: Ein Beitrag zur Kenntniss der Iodkaliumwirkung, Diss. Dorpat 1866.
Schönbein, comp. Buchheim, l. c. p. 109.
Sée (Germain): Thérapeutique physiologique du coeur II, p. 94.
Seller: Die Wirkung d. Iodalkaliën bei chlorfeier Diät, Ctrbl f. med. Wiss. 1902, p. 463.
Spencer: Préparat. d'iodure de potasse pour prévenir l'iodisme, Nouv. rem. 1897, p. 109
Stankowski: Zwei Fälle von acuten Larynx-oedem, Münch. med- Woch 1897, n⁰. 12.
Strauch: Meletemata de Kalio jodato, Diss. Dorpat, 1852.
Strüpe: Zeitschr. für Chemie 1869, p. 275.
Szadek (K.): Iodexantheme, Husemann's Jahresb. über 1890, p. 372.
Thomalla: Ueber die Beseitigung des Schnupfens, speciell d. Iodschnupfens dürch Rhinalgin, Ther. Mon. 1895, p. 583.
Walker: Dermatitis tuberosa, eine dürch die Darreichung von Iodkal. verursachte Hautaffektion, Centralb. f. klin. Med. 1892, p. 973,
Weinland: Ueb. das vermeintliche antagonistische Verhalten der Iod- und Salicylpraeparaten. Berl. klin. Woch. 1891, Jahresb. für Thierchemie 1891. p. 399.
Zeissl (M. von): Ueber durch Io, IoNa bei Hunden erzeugtes Lungen-oedem, Ther. Mon. 1894. p. 420; Ueber Lungenöden in folge von Iodintoxication, Zeitsch. f. klin. Med. 27, p. 363.

Iodure de potasse, voy. aussi iodures alcalins en général.

Annuschat (A.): Zur Bleiausscheidung durch pen Urin bei Bleivergiftung, Archiv f. exp. Path. 10, p. 261.
Baer (Th.): Zur Wirkung des IoKa in der Frühperiode der Syphilis, Ther. Monatsh. 1896. p. 542.
Balfour (G. W.): On the treatment of aneurysm by iodide of potassium, Edinb. med. Journ. 1868, p. 350.
Bérard: Ueb. den Werth des IoKa bei der Behandl. d. Aktinomycose, Ther. Monatsh. 1898, d. 158.
Bouillaud: Gazette des hôpitaux, Paris, 1859 p. 61.
Calentoni: Sull' absorbimento dell' iodure di potassio per clystere, e sulla durata della sua eliminaxione, Riforma medica 1892 n⁰. 94.
Casey (W. B.): On the use of iodide of potassium in asthma, New-York J. of m. 1845, p. 33—35.
Coindet: Découverte d'un nouveau remède contre le goître (iode). Annales de chimie et de physique, 1820 p. 49.

Colombini (e Gerullo): Dell' azione dell' iodure di potassio sugli elementi del sangue normale, Arch. it. de biol 29, p. 11; e Simonelli: Dell'...sul sangue dei sifilitici, id. id.
Couchon: Sur un cas de mort à la suite de l'administration de l'iodure de potassium, Bull. gén. de thérap. 1895, 24 Déc. p. 254.
Gutteling: Over de behandeling van psoriasis vulgaris met ioodkali, Ned. T. v. Geneesk. 1899 p. 473.
Haslund: Ueber die Behandl. d. Psoriasis mit grossen Doseu von IoKa, Ther. Monatsh. 1887, p. 410.
Henrijean et Corin: *Voy. iodures alcalins en général.*
Iterson (J. E. v.): Bijdrage tot de therapie der actinomykose, Ned. Tijdsch. v. Geneesk. 1892, II p. 838.
Koch (C. A. F.): Klin. Demonstratie, N. Tijds. v. Gen. II d. 196.
Köbner: Ub. die Anwend. von Iod- und Brompraeparate per Rectum zu lokalen und allgemeinen Heilzwecken, Ther. Monatsh. 1889, p. 489.
Levytowsky: Cas de goître exopthalmique guèri par l'êdure de potassium, Nouv remèd., 1893. p. 47.
Lissa: Bijdr. tot de ioodkalibeh. d. aktinomykose, N. T. v. G. 1895, I p 318.
Melsens (L. H.): Mémoire sur l'emploi de l'iodure de potassium pour combattres les affections saturnines, etc. Bruxelles 1865.
Neiser: Ueber Therapie d. Syphilis, Verhandl. d. Congr. f. i. Medizin 1886, p. 267, Bergmann, Wiesbaden.
Ricord comp. Dujardin-Beaumetz: Dict. de Thérap, 1887 III, p. 167.
Rille (M.): Ueber einen durch Iodkalium geheilten Fall v. Hautaktinomykose, Verhandl. des V. D. Dermatol. Cengres.
Rumpf (Th.): Kreosot und Ioka. als Heilmittel bei Lungenphthise, Ther. Mon. 1888, p. 385.
Rydygiër: Actinomykosis, Wien. kl. Woch. 1895, n⁰. 37.
Schleich: Ueber die interne Anwendung des Iodkalis bei der Heilung von Hohlwunden, Ther. Mon. 1890, p. 538.
Schroeder v. d. Kolk (J. L. C.): Observationes anatomico-pathologici et dractici argumentà, Amsterdam 1826, Sulpke; An enquire into the medical properties of iodine, translated from he Latin by Aldes, Londen 1832.
Sée (G.): Du traitement de l'asthme par l'iodure de potassium, Bull. gén. de thérap. 1878, p. 97.
Seyfert: Doses élevés d' iodure de potassium dans le psoriasis, Nouv. rem. 1894, p. 576, Centr. f. inn. Med. 1894.
Smith (C. B. M.): A case of actinomycosis treated by iod. of pot., Lancet 13 Maart 1897.
Thomassen: Echo vétérinaire, Liege 1885.
Vieordt (O.): Ueber die Wirk. des Io bei Erkrankungen d. Circulationsapparats und besonders bei Angina pectoris, Verh. d. Congr. f. i. M. 1897; Ther. Monatsh 1897, p. 434.
Wallace (W.): Treatment of the venereal disease by the hydroiodate of potass., Lancet 1836, II p. 5.

Iodure de rubidium.
Briquet: *iodures alcalins.*
Harnack u. Dietrich: Ueber die Wirk. d. Rubidium- und Caesium-Chlorids auf den quergestreiften Muskel der Frösche, Arch. f. exp. Path. 19, p. 153.
Leistikow: Sur l'emploi de l'iodure de rubidium, Nouv. rem. 1894. p. 219. Voy. aussi Nouv. rem. 1897, p. 219, et Mercks Jahresb. 1893 p. 75, 1894 p. 93.

Iodure de Strontium.
Bardet (G.): Note sur l'emploi des sels de strontium, Nouv. rem. 1892, p. 52.
Laborde: Etude physiologique sur les sels de strontium, Nouv. rem. 1891, p. 433.
Malbec: L'iodure de strontium, Nouv. rem. 1892, p. 425.
Waugh: Iodure de strontium dans le rhumatisme, Nouv. rem. 1893, p. 523.

Iodure mercureux.
Chanfleury v. IJsselstein: (J. L.), voy *Chlorure mercureux.*

Iodure mercurique.
Martin Aimé, Bull. gén. de thérapeutique, 1869, p. 351.
Méhu (M. C.): Sur la solubilité du biiodure de mercure dans les corps gras., Journ. de Pharmacie et de Chimie, 15 Lept. 1886.

Isotomine, voy. Lobelia inflata.

J.

Jaborandi, voy. chlorhydrate de pilocarpine.

K.

Kairine.

Filehne (W.): Weiteres über Kairin und analoge Körper, Berl. kl. Woch. 1883 n⁰. 6; Ueb. d. Untersch. in der Wirk. zwischen ein Kairin und den Kairin M., ibid. n⁰. 16.

Kawa-Kawa, voy. Piper methysticum.

Kélène voy. Chlorure de méthyle.

Kola, Kolanine, noix de Kola.

Bare (S. Walter): Sur l'action physiologique du Kola, Nouv. rem. 1896 d. 610.

Baumann: Le Neurokola, Paris.

Cantrowitz: Unters. über die Wirk. d. aus frischen Kolanüssen dargestellte Tinct. auf d. Menschen, Husemann's Jahresb. 1898, p. 397.

Carles: Pharmacologie des noix de Kola fraiches, Nouv. rem. 1900, p. 457.

Dornbluth: Ueber Kolanin, Berl. kl. Woch. 1894, n⁰. 25.

Duhamel: Sur l'action comparée de la caféine et du kola dans les marches alpines, Bull. gén. de thérap. 1890, 15 Juni.

Flesch (J.): Ein neuer Kolapraeparat z. Behand. funkt. Nervenkrank, W. kl. Rundsch. 1900 n/. 43.

Henry (J.): Kola, caféine et theobromine, Revue scientifique 1894, p. 507 (20 Oct.).

Francois: La noix de Kola sèche renferme:t-elle plus de caféine que la fraiche? Nouv. rem. 1898, p. 213.

Mosso (U.) Della transformazione del rosso di Kola in coffeina, Atti della reale Accademia delle scienze de Torino 15 April 1897.

Schumann: Pharmakogn. Mittheilungen. Pharm Centralh. 1900, p. 176

Schweitzer: Les parties constituantes de la Kola, Nouv. rem. 1898, p. 352.

Shoemaker: Ueber Kolanüsse, Therap Leistungen 1893' b. 196.

L.

Lactates voy. sels de Strontium.

Lactophénine.

Jaksch (R. v.): Ueb. die Beh. d. Typh. abd. mit Laktophen., Centrb. f. i M. 1894 n⁰. 14; Ther, Mith. üb Typh. abd., Pr. m. W. 1894, 23 FeBr.

Kölbl: Zur Nebenwirk, d. Lactophenins, W. med Presse 1895 n⁰. 42.

Lastarria (J. A. R.): Contribution all' estudio de la accion fisiologica de la lactofenina, Rivista med. di Chile, 1898 n⁰. 1 en 2.

Riedl (F.): Ueb. die ther. Wirk. d. Lactophenins, Zeitschr. f. Heilk **16**, 1895.

Schmiedeberg: Ueb. die Wirk. des Lactophenins, Berichte üb. Lactophenin, p. 1.

Stockmann (R.): *Voy Antitherm. analg. en général.*

Strauss: Ueb. 3 Falle v. Ict. cat. währ. d. Gebrauchs d. Lactophenins, Th. Mon. 1895, p. 469.

Wefers: Fall. v. Lactophenin-Vergift., Th. Monatsh. 1897, p. 507.

Witthauer (K.): Ueb. Icterus n. Lactophenin Gebrauch, Ther. Mon. 1898, p. 111.

Lactose, voy. sucre de lait.

Lactucarium.

Bibra, (E. v.): Die narkotische Genussmittel u. d. Mensch 1855, Lactucarium, p. 253—265.

Dymond: Hyoscyamine in lettuce, Lancet 1891, 26 Dec.

Ledum palustre voy Rosmarin sylvestre.

Lithontriptiques et Eaux minérales, voy. Eaux minérales.

Lobelia inflata, voy. herbe de lobelia.

Lysidine, Méthylglyoxalidine.

Goodbody: The action of lysidine and piperazine as uric acid solvents, Brit. med. Journ. 3 Oct. 1896.

Grawitz: Deutsche med. Woch. 1894, p. 786.

Klemperer und Zeisig: Bericht über die Behandl. v. drei Gichtkranken mit Lysidin, Zeitsch. f. klin. Med. **27**, p. 558.

Neurodine.
Lippi: Nouv. contrib. à l'act. thér. de la neurodine, Nouv. rem. 1895, p. 292.
Mering (v.): Beitr. z. Kenntniss d. Antipyretica, Ther. Monatsh. 1893, p. 577.
Nicotine. Feuilles de tabac. Eudermol.
Ballet et Faure: Attaques épileptiformes par intoxication tabagique expérimentale, Nouv. rem. 1899, p. 224.
Cerso: Vertige des fumeurs, Bull. gén. de thér. 1888, p. 466.
Collas: Angina pectoris bei Tabak-Missbrauch, Ther. Mon. 1891, p. 202.
Decaisne: Vertige des fumeurs, Bull. de l'Acad. de méd., 17 avril 1888.
Falk u. Ringhardt: Beitr. z. Kenntniss d. Wirk. d. Metanicotins, Diss. Kiel 1895, p. 380.
Favarger: Ueb. die chr. Tabak-Vergift. u. ihren Einfl. auf Herz u Magen, Ther. Mon. 1887, p 105.
Fokker (A. P.): De hygienische beteekenis van d. tabaksrook, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1884, p. 337.
Gallo: L'amblyopia tossica del tabaco, Policl. med. Suppto. 1899, p. 1185.
Giacchi: Die Wirk. d. Tabaks, Ther. Mon. 1889, p. 178.
Harnack u. Meyer: Jaborandi, Nicotin u. Pilocarpin. Arch. f. exp. Path. **12**, p. 392.
Heimann (M.): Diss. Leizig 1897.
Higginbotham: Nicotine contre le doquni, Nouv rem. 18890. p. 152.
Högyes (A): Ueb. die Wirk. einiger chem. Stoffe auf die associrten Angenbewegungen, Arch. f. exp. Path. **16**, p. 95.
Jacobi (Geo W.): Die chronische Tabaks-Intoxication speciell i. ätiolog. und neurol. Bezieh., Fortschr. d. Med. 1898, p. 659.
Jankau: Das Tabakrauchen v. Kranken u. Reconval., Ther. Mon. 1894, p. 525.
Marcuse (J.): Ueb. Nicotianaseife, Ther. Mon. 1899, p. 633.
Meyer (H.): Ueb. einige pharmak. Reactionen der Vogel- und Reptilien-Iris, Arch. f. exp. Path. **32**. p. 108.
Morrow: A respiratory symptom of tobacco-poisoning and its experimental investigation, Brit, med. Journ. 1897, p. 1407.
Pinner: Pharmac. Centralh. 1893, p. 279.
Praag (J. Leon van): Toxicol. pharmakol. Studien, Virchows Archiv **8**, p. 56, 1855.
Sanders (H. Ezn.): Kalium en tabaksrook, Maandbl. v. Natuurwet. 1870 n°. 2.
Schutz: Ueb. die Einwirk. v. Arzneist. auf die Magenbeweg., Arch. f. exp. Path. **21**, p. 352.
Stadelmann: Pharmakol. Bestreb. bei Herz-Krankheiten, D. Arch. f. klin. Med 1899, p. 129.
Taenzer: Savons à la nicotiana dans la dermatologie, Nouv. rem. 1896, p. 281.
Vas: Zur Kentniss d. chron. Nikotin- u, Alkohol-Vergift, Arch. f. exp. Path. **33**, p. 141.
Wahl: Ueb. den Gehalt d. Tabaksrauches an Kohlenoxyd, Pflügers Archiv **78**, p. 262.
Winterberg (H.): Ueb. die Wirk. des Nikotins auf die Athmung nebst einen Anhang über die Wirkung d. Nicot. auf d. Kreislauf, Arch. für exp. Path. **48**, p. 400.
Wladas: Angioneurose der Kopf-Gefässe id Folge chr. Alkoh. u. Nikotin-Intoxic., Ther. Monatsh. 1888, p. 483.
Wolters: Salicylas Nicotini: Eudermol, Ther. Monatsh. 1898, Aug.; Nouv. rem. 1899, p. 58.
Zeise: Ueb. die Produkte v. d. trockenen Distillat. des Tabaks-Rauches, Liebig's Annalen 1843, Bd. **47**, p. 212.
Nirvanine.
Einhorn und Heintz. Das Nirvanin, Ph. Centralh. 1898, 5 Dec.
Joanin: De la valeur pharmacod. de la nirvanine, Nouv. rem. 1899, p. 296.
Luxemburger: A. propos de l'anesthésie locale fournie par la nirvanine, Nouv. rem 1899, p. 423.
Manquat: La Nirvanine, Nouv. rem. 1899, p. 529.
Nitrate de potasse, voy. Nitrates.
Nitrates Nitrate de potasse et nitrate de soude.
Aisenstadt: Die Nitrumbehandlung des acuten Gelenkrheumatismus, Würzburg 1895.

Buro (P.): Die Heilung der Malaria mit salpeters. Alkalien, Ctb. f. die ges. Therapie 1892, p. 719.

Fürstenberg (P.): Ueber Kali nitricum in grossen Dosen besonders beim acuten Gelenkrheumatismus, Greifswald 1871.

Grützner (P.): Beiträge z. Physiologie d Harnsekretion, Pfl. Archiv **11**, p. 370,

Nitrite d' amyle.

Araki (F.): Ueber die Bild. von Milchsäure und Glucose im Organismus bei Sauerstoffmangel II. Ueber die Wirk. v. Morphin, Amylnitrit und Cocain, Zeitsch. f. phys. Chemie **15**, p. 546.

Baines: Pharm. Rundschau 1884

Bertoni: Dell' etere nitroso etil-dimetilcarbinolico e sue proprietà terapeutiche, Giornale dell' Acc. di Torino 1887, Hus. Jahrb. über 1887.

Bitter (H. Jr): Exp. onderzoek over de bestrijding van cocaine-vergiftiging door inademing van amylnitriet, Diss. Amsterdam 1888.

Brunton (F. Lauder): The Lancet, July 1867, [Vol. 2 p. 97; Ueber die Wirk. d. salpetrigs. Amyl-oxyde auf den Blutstrom, Bericht de Math. phys. Cl. d. K. Sachsischen Gesells. d. W 1869.

Cadwallades: Poisoning by amylnitrite, record 1896, Husemann's Jhrb. über 1896, p. 332.

Dugan, voy. Richet: Dict. de physiologie I, p. 465.

Filehne (W.): Ueber den Einfluss d. Amylnitrits auf Gefässtonus und Herzschlag, Pflügers Archiv **9**, p. 470.

Gamgee (A.): Philosopical Transactions 1868, p. 589.

Giacosa (P.): Sull' azione del nitrito d'amylo sulla sostanza colorante del sangue, Archiv. per le scienze med., Torino 1878—79, n⁰. 12.

Gordon: Chicago med. Journ. and Examiner 1877, Augs.

Guthrie: Ann. d. Chemie und Pharmacie Bd. **3**.

Haldane, Makgill and Maurocordato: Die Wirkung d. Nitrite and of Physiology **20**, p. 18.

Hayem (G.): Die Behandl. der Pneumonie mit Inhalat. von grossen Dosen Amylnitrit, Ther. Mon. 1895, p. 673.

Hoffmann (A.): Ueber Amylnitrit-Diabetes, Diss Marburg, 1874.

Jolyet et Regnard: Des modifications apportées dans les produits de la réspirat., Gaz. méd. de Paris 1877, p. 190, Jhrb. für Tierch. 1877, p. 327.

Lewin: Die Nebenwirkung der Arzneimittel, 1893, p. 241.

Marinescu: Mécanisme d6 l'action vasculaire du nitrite d'amyle, Archives de Pharmacodynamie II, p. 71.

Marshall, *voy. nitrites en général.*

Pick (R.): Das Amylnitrlt und seine therap. Anwend. 1874.

Schadow: Ueb. die phys. Wirk. des Nitropentan, Arch. f. exp. Path. **6**, p. 194.

Schilling: Cocain-Vergiftung und Gegengift, Münch. aertzl. Intelligenzblatt 1885, n⁰. 52.

Steketee (C.): Iets over nitris amyli, Diss. Utrecht, 1873.

Westerdijk (B.): Bijdrage tot de kennis van den kunstmatigen diabetes mellitus 1879, Diss. Amsterdam.

Winkler (F.): Experiment. Beiträge zur Wirkung des Amylnitrits, Wiener med. W. 1896, n⁰. 17; Neue Beiträge zur Kenntniss des Amylnitr.-Wirkung Zeitsch. f. klin. Med. **35**, p. 213; Ueb. die nach Sättigung des Amylnitrits mit Kohlenoxyd auftretende Aenderung der Amylnitrit-Wirk., ibid. **36**, p. 30.

Wood (H. C.): American journ. of med. sciences, Juli 1878; Therapeutics, its principles and practice, Philadelphia 1891, p. 304.

Nitrite de potasse. Nitrite de Soude.

Binz (C.), *voy. nitrites en général.*

Collischorm: D. med. Woch. 1889, n⁰. 41; voy. Koberts Toxicologie 1893, p. 495.

Fuchs (P.): Ueber die therap. Wirkung d. Natriumnitrits, Diss. Berlin, Ctbl. für med. Wiss. 1884, p. 912.

Leech, *voy. nitrites en général.*

Reichert: Amer. Journ. of med. Sciences 1880, p. 180; voy. aussi Wood, Therapeutics, Philadelphia 1891, p. 314

Ringer and Murell: On nitrite of sodium as a toxic agent, Lancet 1883, **2**, p.18.

Nitrite d'éthyle. Esprit de nitre doux.

Leech: Comparative effects of spirit. aeth. nitrosi and solut. of nitrite of amyl, Pharm. Jourd. 1887 Dec.; Med. chronicle 1889.

O.

Anuschat: Die Resorption des Hydrarg. metall. und dessen innere Anwend. bei Syphilis, Deutsche Medizinalzeitung 1896, n⁰. 74 en 75.
Boerhaave: Tractatus medico-practicus de lue venerea, Lugd. Bat. 1751.
Braus: Exitus letalis in Folge missbraüchlich gehandhabter Schmierkur, D. med. Woch. 1877, p 593.
Chaconeau et Haguenot: comp. Dujardin-Beaumetz, Dict. de thér. 1887 III, p. 607 en v.
Fabrius Hildanus: Opera observationum etc. Centurio vide Obj. 97. 1646; voy. Orfila, Traité des poisons, 1818 I p. 149.
Fürbringer (P.): Experimentelle Untersuchungen üb die Resorption und Wirk. d. regulinischen Quecksilbers der grauen Salbe, Virchow's Archiv **82**, p. 491.
Gaucher: Soll man die Syphilis u. s. w.?, St. Petersb. med. Woch. 1897, n⁰. 37.
Grasselli: Il mercurio nella leucemia, Policl. med. Suppl. III, p. 158.
Herxheimer (K.): Zur Technik d. endermatischen Syphilis-Behandlung, Ther. Monatsh. 1896, p. 74.
Kunkel: Ueb. die Verdampf. von Quecksilber aus der grauen Salbe, Husemann's Jahresb. 1892, p. 369; Ueb. Nachweis und Bestimmung des Quecksilberdampfs in der Luft, Würzburg 1899.
Lang (E.): Ueb. die Anwendung des Oleum cinereum, Ther. Mon. 1888, p. 486.
Lexer: Beitr. z. Beurtheilung des Wertes der verschiedenen Quecksilberpraeparate i. d. Syphilis-therapie, Centrb. f. med. Wiss. 1890, p. 301.
Löwe: British med. Journ. 1882, comp. Husemanns Jahresbericht 1882.
Marschner: Ueb. die Erfolge der Schmierkur bei Erkrankungen des Nervensystems, Zeitschrift f. Heilkunde 1896. Bd. 17.
Merget: Comptes rendus de l'Acad. d. Sciences 1871 Dec. 1872 Janv.
Müller (Fr.): Mittheilungen aus d. med. Klinik in Würzburg, 1886 II, p. 357.
Müller (H.): Unters. üb. die Einverleibung verschiedener Quecksilbersalben in die Haut, Arbeiten aus dem Städt. Krankenh. i. Frankf. b/M. 1896, p. 223.
Oelkers: Ueb. d. Vorkommen v. Quecksilber i. d. Bandwürmern eines mit Quecksilber behandelten Syphilitikers, Jhrb. f. f. Thierchemie 1889, p. 331.
Pinner: Zur Frage d. Resorption des Quecksilbers im th. Organism., Jahresb. f. Thierchemie 1889, p. 63.
Rabuteau (A.): Eléments de thérap. et de pharmacologie 1875, p. 308—309.
Renault: Note pour servir à l'histoire du traitement de la syphilis par les injections de mercure insoluble, Nouv. remèdes 1894, p. 189.
Roth: Correspondenzblatt f. Schweizer Aerzte, 1894.
Sackur: Ein letale verlaufene acute Quecksilber-Vergiftung durch Einreibung grauer Salbe, Berl. kl. Woch. 1892, n⁰. 25.
Schimmer: Wenn soll man die Mercurialbehandlung d. Syphilis anfangen? u. s. w., M. med. Woch. 1897, n⁰. 41.
Sigmund: Anweisung zur Einreibungskur mit grauer Salbe bei Syphilisformen, Wien 1859, 2e Auflage.
Silberstein (L.): Unguentum hydrargyri cinereum innerlich gegen Syphilis, Therap. Monatshefte 1898, p. 378.
Stüsower: Berlin. klin. Woch. 1891, p. 551.
Trost: Allg. Behandl. d. Syphilis mit grauem Oel (Ol. cinereum), Ther. Mon. 1888, p. 306.
Welander: Archiv f. Dermatol u. Syphilis 1893, n⁰. 1 en 2.

Opium. Chlorhydrate de morphine.

Alt (C.): Unters. über de Ausscheid. d. subcut. injicirten Morph. d. den Magen, Berl. kl. Woch. 1889, p. 560.
Araki: Ueber die Wirk. v. Morphin, Amylnitr., Cocain, Hoppe-Seylers Zeitsch. f. phys. Chemie **15**, p. 546.
Aufrecht: Einige Indic. für die Anwend. v. Chloralhydrat u. Morph. nebst Bemerk. über Anwendungs-Weise, Ther. Monatsh. 1888, p. 53.
Averbeck: Die Morphiumsucht und ihre Behandl., D. med. Zeit. 1888.
Balfour (J.): The punct. of a vein. in hypoderm. indication, Husemann's Jhrb. über 1889, p. 425.
Barnes: Ueber einige krampferregende Morphin-derivaten und ihren Angriffspunkt, Arch. f. exp. Path. **46**, p. 68.
Bashford: Unters. über d. Bestehen eines gegens. Antag. zwischen Atropin u. Morphin, Arch. internat. de pharmocod. **8**.
Binz: Drei Fälle v. Vergift. d. Atropin, Centrb. f. kl. Med. 1893, n⁰. 2; Ueber

d. Bestehen eines gegenseitigen Antagon. zwischen Morphin u. Atropin, Arch. intern. de pharmacod. 8, p. 469.
Bogowicz (N.): Beitr. z. Kenntn. d. Lymphbildung, Pfl. Archiv. 36, p. 259.
Bourg (du): Deux cas de mort après l'administration d. inject. hypoderm. de morphine, Rev. gén. de clinique 1889, n⁰. 29.
Brinda: Sull' azione respirat. della morfina e di alcuni suoi succedanei, Arch. intern. de phmd. 9, p. 63.
Brüning: Ueber Morphin u. Codein, Diss. Kiel, 1891.
Bubnoff u. Heidenhain: Ueber Erreg. und Hemmungs-Vorgänge innerhalb der motorischen Gehirn-centren, Pfl. Archiv 26, p. 152.
Burkart: Die chron. Morph.-Vergift, klin. Vortr. (Innere Medicin 83).
Caposali: Pentaglycosurie, Jahrb. d. Med. 1897, p. 250.
Coolen: Etude de l'act de méd. réputés antidiabétiques sur la glycosurie phlor., Archiv. intern. de phmdyn. 2, p. 305.
Condamine: Nouveau mode d'adminis'ration de la morphine, Ann. de thérap. 1893, p. 138.
Dietl u. Vintschgau: Verhalten d. physiol. React.-Zeit u. d. Einfluss v. Morphin, Caffein u. Wein, Pfl. Archiv 7, p. 52.
Dissel (v.): Iets over het opium en opiumschuiven uit een geneesk. oogpunt beschouwd, N. Tijdsch. v. Geneesk. 1867, 1e Afd. p. 321.
Donath (J.): Das Schicksal d. Morphins im Organismus, Pfl. Arch 38, p. 52.
Dreser: Ueber die Wirk. einiger Derivate d. Morph. auf die Athmung, Pfl. Archiv 72, p. 485; Ueber d. exp. Nachw. d. Vertief. und Verlangsamung d. Athemzüge, ibid. 80, p. 86.
Duquesnel et Milot: La méconarceine contre le morphinisme, Nouv. rem. 1892, p. 441.
Ediefsen: Ein Fall von Opiumvergiftung, Ther. Mon. 1901, p. 206.
Engelken: Allg. Zeitsch. für Psychiatrie, Bd. 8, 1844.
Erlenmeyer (A.): Die Morphiumsucht und ihre Behandl., Neuwied u. Leipzig 1883 (2e Aufl.), 1887, 3e Auflage.
Exner: Exper. Unters. d. einfachsten psychischen Processen, Pflügers Archiv 7, p. 627.
Faust (S.): Ueber die Ursachen d. Gewohn. an Morphin, Arch. f. exp. Path. 46, p. 247.
Filehne u. Kionka: Ueb. die Blutgase normaler u. Morphinisirter, Th. in Ruhe u. Muskelthätigkeit, Pflügers Archiv 52, p. 201.
Fischer: The opium habit in children, Ctbl. für med. Wiss. 1895, p. 335.
Fitzner: Ueb. den Einfluss d. Opium auf die Ausbr. gew. in die Bauchh. eingef. Subst., Heidelberg, Diss. 1890.
Fraenkel: Ueb. Morphin-derivate u. ihrer Bedeutung als Hustenmittel, Ther. Mon. 1900, p. 157.
Ganger: Extr. d'opium en inject. souscut. dans les maladies mentales, Nouv. Rem. 1890, p. 371.
Gioffredi: Weitere Unters. über Immunisir. gegen Morphiumsucht, Jahrb. f. Thierchemie 1899, p. 936.
Gorton: Zwei merkw. Fälle von Erholung n. Vergift., Ther. Mon. 1894, p. 137.
Guillebeau u. Luchsinger: Fortgesetzte Studien u. s. w. Pflügers Archiv 28, p. 83.
Gullery: Einfluss von Giften auf den Bewegungs-Apparat d. Auges, Pflügers Archiv 77, p. 348—360.
Guinard: Archives générales de médec. 1891, n⁰. 2.
Haig (A.): The influence of opium and morphia on uric acid considered in their action in health and disease, Brit. med. Journ. 1889, 30 Nov.
Hammerlie: Ueb. einen Fall von vorübergeh. Verl. d. Geh.-Vermogens d. innerl. Gebr. von Opium-Tinct., D. med. Woch. 1888, n⁰. 41.
Harnack u. Schwegmann: Versuche über den Antag. temper. herabsetz-Mittel, Arch. f. exp. Path. 42, p. 167.
Hartwich: Das Opium als Genussmittel, Pharm. Centralh. 1898, p. 392; Beitr. zur Kenntniss d. Wirkung des Morphins-chlormethylats, Diss. Kiel, 1895.
Hedin (S. G.): Versuche über das Vermögen des Salze, Pflüg. Arch 70, p. 542.
Heim: Morphinchlorid gegen Vergift. mit Kaliumcyanid und umgekehrt, Münch. med. Woch. 1896, n⁰. 37; comp. Heymans, Arch. intern. de pharm. 9, p. 93.
Henssen: De l'influence exercée par le morphium et l'éther sur les contractions de l'utérus, Nouv. rem. 1898, p. 216.

Hess: Unters. üb. d. Wirkg. v. salzs. Morphin auf Wiederkauer, Arch. f. wiss. u. prakt. Thierheilk. 27, n⁰. 3 en 4, 1901.
Hirsch: Z. Kenntniss d. Wirk. d. Morph. auf d. Magen, Centr. f. inn. Med. 1900, p. 33.
Hulsmann: Z. hypoderm. Injekt. d. Morph. Diss. Strassburg 1874.
Impens: Ueb. d. Wirksamk. d. Morphins u. einiger seiner Abkömml. auf d. Athmung, Pflüg. Archiv **78**, p. 257.
Jacobj: Beitr. z. phys. u. pharmak. Kenntniss, Arch. f. exper. Path. **29**, p. 171—211.
Jaksch (R. v.): Ueb. acute Morphinwirkung, Prag. med. Woch. 1897, n⁰. 40 en 42.
Jammes: Ueb. Morphinismus bei Thieren, Le progrès médic., 1887, n⁰. 19.
Jolly, Fürstner, etc.: Opiumbehandl. bei Manie, Ther. Mon. 1889, p. 24.
Kebler u. Lawall: Stärke u. Strontiumsulfat im Opium, Ph. Centr. 1897, p. 665.
Keilmann: Morph.-Wirk. bei Kreissenden, Centrb. f. med. Wiss. 1896, p. 480.
Klein: Rev. de thérapie médico-chirurgicale, 1891, n⁰. 4.
Kleine (F. K.): D. Einfluss d. Morphins auf die salzsäure-Sekretion des Magens, Ctblatt f. med. Wiss. 1897, p. 788.
Kochs: Atropin beim Morphinismus, Ther. Mon. 1893, p. 539.
Kossa: Antagon. Studien üb. Morphin u. Pikrotoxin, Ung. Arch f. Med. 1892, p. 124; Schmidts Jhrb. 1892, n⁰. 7, p. 15.
Kremer (F.): Ueb. d. Einwirk. d. Narkot. auf den Raumsinn d. Haut, Pflüger's Archiv **33**, p. 276.
Laborde: Académie de m9decine, 21 janv. 1896.
Landsberg: Unters. üb. die Schicks. des Morphins i. lebend. Organismus, Pflüger's Archiv **23**, p. 413.
Lanz: Diffuse dermatitis due to intestinal use of opium, The Univ. med. Journ. 1892, p. 147.
Lenhartz: Experimentelle Beiträge, u. s. w., Archiv f. exp. Pathol. **22**, p. 337.
Leubuscher (G.): Unters. üb. d. Einfluss d. Opium-Alkal. auf die Darmbewegungen, D. med. Woch. 1892, n⁰. 9.
Levinstein: Die Morphiumsucht, Berl. kl. Woch. 1875, n⁰. 48.
Lewin: Wie viel Morphin darf der Arzt? Pharm. Centralh, 1893. p. 645.
Liebermann: Neuere Unters. üb. Lecith.-albumine, Pflüg. Archiv. **54**, p. 584.
Loewy (A.): Z. Kenntniss d. Erregbarkeit d. Athemcentrums, Pflüg. Archiv **47**, p. 613.
Macleod: Morphine habit of long standing cured by bromide of potassium, Brit. med. Journ. 1897, p. 1096.
Mandl: Ein Fall von Morphin-Vergift., Einspritz. v. 10 mg. Morphin, Ther. Mon. 1899, p. 628.
Marquis: Der verbleib. d. Morphins im thier. Organ., Kobert's Arb. aus d. pharmak. Instit. in Dorpat XIV, p. 118.
Mayer (P.): Ueb. d. Ausscheid. u. d. Nachweis d. Glycurons. im Harn, Berl. kl. Woch. 1899 n⁰. 27 u. 28.
Meihuizen (S.): Ueb. d. Einfl. einiger Subst. auf die Reflexerregbark., Pflüg. Archiv **7**, p. 218.
Mendelsohn: Z. Geschichte d. Opiums, Zeitsch. f. klin. Med. **16**, p. 193.
Morel Lavallée: La morphine remplacée par l'héroine, Rev. de méd. 1900, p. 872 en 977.
Mouat: The ethics of opium and alcohol, The Lancet 1893, Nov., p. 1090, p. 1152.
Pal (J.): Neue Unters. üb. d. Wirksamk. d. Opiums und d. Morphins auf den Darm, Wien. med. Presse 1900, n⁰. 45.
Paneth (J.): Ueb. d. Erregbark. d. Hirnrinde neugeborn. Hunde, Pfl. Archiv. **37**, p. 205.
Pinzani: Ueb. d. Uebergang d. Morphin i. d. Frauenmilch, Jahrb. f. Thier-Chemie 1891, p. 106.
Pohl (J.): Ueb. Darmbewegung und ihre Beeinflüssung d. Gifte, Arch. f. exp. Path. **34**, p. 89, 98.
Pouchet: Intoxicat. accident. d'un enfant par le chlorhydrate de morphine, Ann. d'hyg. publique 1895, Juli, p. 83.
Quincey: Bekenntnisse eines Opium-Essers, 1836.
Rehler: Ein Fall von tödtlich. Opium-Vergift., Centr. für med. Wiss. 1900, p. 425.

Rille: Fall v. Morphiumsucht bei einer 42-j. Pfründnerin seit 18 J. Morphiniste, Wien. dermat. Gesells.-Sitz. v. 19 Nov. 1897.
Rosenthal (J.): Ueb. die Ausscheidung, Centralb. f. med. Wiss. 1893, p. 446; Zur Behandl. d. Morphin. u. Chloralism., W. med. Presse 1889.
Rumpf (Th.): Unters. üb. d. Wärmeregulat. i. d. Narkose und im Schlaf, Pflüger's Archiv. **33**, p. 596.
Schmidt (C.): Die Heilung d. d. Morphiumgenusz verurs. Nervenzerrüttung und Willens-Schwäche, Berlin 1888 (2e Auflage).
Schneider (R.): Ueb. d. Schicksal d. Coffeins und Theobrom. im Thierkörper, nebst Unt. üb. d. Nachweis d. Morph. im Harn, Jahrb. f. Thierchemie 1884, p. 237.
Schroeder (W. v.): Unters. üb. d. pharmak. Gruppe d. Morphins, Ach. f. exp. Path. **17**, p. 96.
Sollier: De l'effet curatif de la démorphinisation sur des affections autres que la morphiomanie, Arch. gén. de méd. 1899, p. 502.
Spitzer: Experiment. Unters. üb. d. Darmwirk. d. Opiums u. Morphins, Virchow's Archiv. **123**, p. 593.
Stadler: Behand. d. Opiumvergift. m. Strychnin, Ther. Mon. 1888, p. 91.
Stern: Ueb. d. Verwerth. d. Opiums bei d. Behandl. v. Larynxstenose, Th. Monatsh. 1894, p. 197.
Stockmann (R.) and Dott: Pharmacology of Morphine, Brit. med. Journ. 1890, vol. II, p. 189.
Stolnikow: Ueb. die Bedeutung d. Hydroxylgruppe in einigen Giften, Zeitsch. f. physiol. Chemie **8**, p. 235.
Stürzberg: Einwirk. einiger Abkömmlinge des Morphius auf die Athmung, Archiv. intern. de pharmacodynamique **4**, p. 325.
Tauber: Ueb. d. Schicksal d. Morphins im lebenden Organismus, Arch f. exp. Path. **27**, p. 336.
Vahlen: Die chem. Const. d. Morphins in ihrer Bezieh. z. Wirkung, Arch. f. exp. Path. **47**, p. 568.
Vamossy (Z. v.): Action des alcaloides de l'opium dans les mouvements péristaltiques de l'intestin, Nouv. rem. 1897, p. 594, D. med. Woch. 1897, 15 Juli.
Vogt: Ueb. d. Auftreten v. Morphin im Harn u. Faeces, Jhrb. f. Th. Chemie 1875, p. 144.
Wilmanns: Die directe Erregung d. Athmungs-Centrums durch d. Weingeist, Pfl. Archiv **65**, p. 118.
Wood (H. C.): The effect of drugs on respiration.
Ziehen: Die Opiumbehandl. b. Psychosen, Ther. Mon. 1889, p. 61.

Orthoforme.

Danlos: Orthoforme associé au calomel dans lesin ject. de ce sel, Nouv. rem. 1899, p. 240.
Deniges: Sur les orthoformes thérap., Nouv. rem. 1899, p. 399.
Einhorn u. Heintz: Orthoform ein lokal Anaesthetic., M. med. Woch. 1897, n°. 37; u. König, Fortsetz. d. Orthof.-Arbeiten, id. 1898, p. 1554.
Freudenthal: L'orthof. associé au menthol, Nouv. rem. 1899, p. 229.
Ginestou: Cancroïde traité par le badigeonnage d'acide arsénieux et d'orthoform, Nouv. rem. 1899. p. 192.
Göppert: L'orthoforme contre les douleurs, Nouv. rem. 1899, p. 228.
Guinard et Soulier: Contrib. à l'étude pharmacodyn. de l'orthoforme, Arch. d. pharmacodynamie, **6** p. 1.
Hildebrandt: L'anesthésie par l'orthoforme, Nouv. rem. 1899, p. 90.
Kindler: Innerl. Anwend. d. Orthof. bei Ulc. ventr., Fortsch. d. Med. 1899.
Mosse: Ueb. d. Verhalten des Orthof. i. d. Organism., Verh. d. Vereins f. inn. Medizin **18**, p. 68
Schröppe: Ueber Nebenwirk. d. Orthoforms, Therap. Leist. 1899, p. 250.
Teisseire (L.): Orthoforme contre les gerçures du sein et contre les fièvres de foin, Nouv. rem. 1899, p. 183.

Orthosiphon stamineus.

Christy: New. commercial drugs and plants X 1887, p. 104.
Périnelle: Note sur l'orthosiphon stamineus, Nouv. rem. 1887, p. 6.

Oxalate de Cérium.

Bokorny: Vergl. Studien über die Giftwirk. versch. chem. Substanzen auf Algen, Pfl. Archiv. **64**, p. 272.
Cosso: Sulla diffusione del cerio, del lantonio e del didymio, Att. della R.

Acc. dei Lincei 1878, Ctb. f. m. W. 1879, p. 570.
Gardner: Anwend. de Cer. oxyds bei der Seekrankheit und einigen anderen Affect., Ther. Mon. 1888, p. 388.
Ostankow: Oxalate de cérium pour le traitement des crises gastriques des tabétiques, Nouv. rem. 1888, p. 126.
Richet (Ch.): De l'action chimique de différents métaux sur le coeur de la grenouille, C. R. de l'Ac. d. sc. **94**, p. 742 (1882).
Schiaparelli e Perone: Ueber einige neue Bestandth. des normalen menschlichen Harns, Jahrb. f. Th. Chem. 1880, p. 265.
Simpson (D. Y.): Note on the therap. action of the salts of cerium, Monthly J. med. Sc. 1854, p. 564.

Oxycamphre. Camphorol.

Heintz u. Manasse: Oxycampher ein antidyspnoicum, D. med. Wochens. Ther. Beil. n⁰. 6 (1897), p. 42.
Jacobson (R.): Klin. Beob. über d. antidyspn. Werth des Oxycamfers, Fortschr. d. Med. 1899, p. 728.
Manasse: Oxycampher, Ph, Centrlb. 1897, p. 641.
Pellacani l. c. *voy. Camphre.*

Oxyde de mercure.

Noman (van Haren): Ervaringen betreffende de subcutane aanwending van het oxyd. hydrargyricum flavum tegen syphilis, Handel. van het IIIe Ned. Nat. en Gen. Congres 1891, p. 227.
Watraszewski: Ueber die Behandl. der Syphilis mit subcut. Injektionen v. Quecksilberoxyd, Ctb. f. med. Wiss 1862, p. 17.

Oxyde de Zinc. Valérianate de Zinc. Sels de Zinc.

Athanasiu et Langlois: Naturw. Rundschau 1895, p. 273.
Beard (G.): Certain nervous sequelae of cerebrospinal and thermic fever (sunstrocke), Ctb. f. med. Wiss. 1874, p. 270.
Falcone e Marmaldi: Ther. Monatsh. 1893, p. 324.
Grahe (E): Ueber d. Einwirk. d. Zinks und seiner Salze auf das Blut und den Blutfarbstoff, Arb. aus dem pharm. Lab. in Dorpat IX, p. 155.
Harnack (E.): Wirk. d. Emetica auf den quergestreiften Muskel, Arch. f. exp. Path. **3**, p. 53.
Hart: De zinco ejusque florum usu medico, observationibus confirmato, Diss. L. B. 1772.
Herpin (Th.): Du pronostic et du traitement curatif de l'épilepsie, Paris 1850; Étude sur le lactate de zinc, Paris 1855.
Jackson (J. B. S.): Oxyde of zinc as a remedy for profuse perspiration, Boston med. and surg. Journ. 1855—1856, p. 149.
Léchantier (G.) et Bellamy (F.): Sur la présence du zinc dans le corps des animaux et des végétaux, Jahrb. f. Th. Ch. 1877, p. 93.
Lehmann: Einige Beiträge z. hyg. Bedeut. d. Zinks, Arch. f. Hygiene **28**, p. 291.
Matskewitch: Vertheilung von Zink, Jahrb. f. Th. Chemie 1878, p. 96.
Meihuizen: Ueber d. Einfluss einiger Substanze auf die Reflex-erregbarkeit, Pfl. Archiv. **7**, p. 212.
Neumann (K. G.): Bemerk. über die gebräuchlichste Arzneimittel, Berlin, 1840, p. 190.
Niermeyer: Over de aanwending van zink bij hystero-epilepsie, Ned. T. v. Gen. 1892, I n⁰. 26.
Popoff: Ein Fall v. chron, Verg. m. Zinkoxyd.-Dampfen und Experim. über die Wirk. einiger antifermentat. Mittel, Berl. kl. Woch. 1873, p. 49.
Röbel: Proeven genomen met de spiauterbloemen, Handel. v. h. Geneesk. Genootsch., Amsterdam 1777, **2**, p. 11.
Sacher (A.): Zur Kenntniss d. Wirk. d. Zinksalze, Arb. aus dem pharmakol. Laborat. in Dorphat, IX p. 88.
Schlockow: Ueber ein eigenartiges Rückenmarks-Leiden d. Zinkhütten-Arbeiten, D. med. Woch., 1879, p. 208—221.
Schroeder v. d. Kolk (J. L. C.): Anatom. phys. onderz. over het fijnere samenstel van het ruggemerg 1854; Bau und Funkt. d. Rückenm. Med. spin. u. oblong. und nächste Urs. u. Behandl. d. Epilepsie, Vieweg, 1859.
Schutte: Over het gebruik der zinkbloemen, Handel. van het Geneesk. Genootschap, Amsterdam 1791, **15**, p. 1—19.

Testa: H. Morgagni 1881, voy. Dujardin-Beaumetz, Dict. de thérap. IV p. 787.
Vogt (Ph. F. W.): Lehrb. d. Pharmakodynamik 1821, p. 262.
Wolff (W.): Ueb. den Einfluss von Kupfer- und Zink-salzen auf die Haemoglobinbildung, Zeitsch. f. phys. Chemie, **26**, p. 442.

P.

Paraldêhyde.

Cervello (V.): Paraldehyd and Chloralhydrat, Arch. f. exp. Path. **16**, p. 267.
Eskins (F.A.): On a case of paraldehijde-habit., Edinb. med. Journ. 1893, p. 39.
Friedländer: Ueber Nebenwirkungen und Intoxicationem, Ther. Mon. 1893. p. 144.
Frohner: Zur Toxicologie des Paraldehyds, Thor. Mon. 1887, p. 413.
Guillery: Ueb. den Einfluss von Giften auf den Bewegungsapparat des Augen, Pflügers Archiv **77**, p. 366.
Kossa, *voy. Morphine.*
Kraft-Ebing: Ueber Paraldehyd-Gebrauch und Missbrauch nebst einem Fall von Paraldehyd-Delirium, Ther. Mon. 1887, p. 245.
Mackie: Paraldehyde in spasmodic asthma, Brit. med. Journ. 1893, p. 65.
Mac Gregor: Paraldehyde dans le traitement de l'asthme, Nouv. rem. 1899, p. 384.
Maurange: Paraldehyde en injections hypodermiques, Nouv. rem. 1897, p. 700.
Nevsky: Cas de tétanos traumatique guéri par le paraldéhyde, Nouv. rem. 1890, p 91.
Raimann: Ueber Wirkung und Ausscheid. grosser Dosen Paraldehyds, Wien. klin. Rundschau 1899, n°. 19—22.
Reinhold: Delirium tremens von Paraldehyd, Ther. Mon. 1897, Juni.
Schröder (W. von): Combinat. Versuche von Coffein u. Paraldehyd und üb. die diuret. Wirkung des Coffeins, Arch. f. exp. Path. **24**, p. 86.
Wachhusen: Paraldehyde comme réactif pour les composés iodés, Nouv. rem. 1897, p. 598.

Pental.

Bauchwitz: Das Pental als Anaesthetic, Ther. Mon. 1893, p. 352.
Breuer und Lindner: Wien. klin. Wochensch. 1892, n°. 3 en 4.
Chalalb: Nouv. contrib. à l'étude du pental, Nouv. rem. 1892, p. 82.
Friedländer: Ueb. Nebenwirk und Intoxic. bei d. Anwend. neuerer Arzneimittel, Ther. Mon. 1893, p. 42.
Hagler: Nouv. contrib. à l'act. du pental, Nouv. rem. 1892, p. 205.
Hollander: Das Pental als Anaestheticum, Ther. Mon. 1891, p. 509; Weitere Mitth. über das Pental als Anaesth., ibid. 1892, p. 19.
Kleindienst (N.): Das Pental als Anaesthetic., D. Zeitsch. f. Chir. 1892, p. 333.
Philipp (P.): Ueb. Pentalnarkose i. d. Chirurgie, Ach. f. klin. chir. 1892, p. 114.
Reysschoot (J. v.): Contrib. à l'étude exp. du pental. Trav. du Lab. de thér. à Gand, Gand 1892.
Rieth: Ueb. die Pental-Narkose, Ther. Mon. 1893, p. 427.
Sackur (P.): Ueb. de Giftwirkungen des Pentals, Virchow's Archiv **135**, p. 30.
Sick: Zwei Todesfälle in Pental-Narkose, D. med. Woch. 1893, n°. 13.
Weber (E.): Ueber Pental, Münch. med. Woch. 1892, n°. 7.
Wood and Cerna; Chloride of Aethyl and Pental (*voy. bromure d'éthyle*)

Periploca graeca.

Lemon et Bourginsky: Sur l'action du periploca graeca sur le coeur, Nouv. remèdes 1897 p. 37.
Lévachof: Périplocine en injections sous-cutanées dans le traitement des affections cardiaques, Nouv. remèdes 1898, p. 370.

Péronine.

Battistini: Péronine, Nouv. rem. 1901, p. 369.
Bufalini (G.): La peronina, nuovo anestetico locale, Sett A med. **53**, p. 27,
Eberson: Peronin (Merck) — ein neues Sedativum, Therap. Mon. 1897. p. 591.
Guaita: La péronine en oculistique, Nouv. rem. 1900, p. 35.
Laumonier l.c., Nouv. rem. 1901, p. 390.

Mayor: Act. cardiovascul. de la péronine, Nouv. rem. 1902, p. 160
Meltzer: Beob. üb. die Wirk. d. Peronins, Th. Monatsh. 1898, p. 316.
Merck: Peronin, Merck's Jahresb üb. 1896, p. 126.
Piérart: Quelques expériences sur l'act. physiol. de la péronine, Trav. de l'institut de thér. à Bruxelles, 1899—1900.
Schröder: Ueb. d. Husten d. Phthisiker u. die therap. Verwendbarkeit d. Peronins gegen denselben, Ther. Mon. 1897, p. 4.

Phaseolus vulgaris, fève vulgaire.
Ramm (H.): Die Bohnensuppe, Bohnenhülsenthee als erstes Diureticum u. als Heilmittel, 1894. Hansen, Preetz.

Phénacétine.
Betts: A case of phenacetin-idiosynkrasy, Brit. med. Journ. 1896, p. 146.
Eisenhart: Leichte Phenacetin-Intoxication, Ther. Monatsh. 1893, p. 252.
Falk: Ueb. Nebenwirk. u. Intoxic. neuerer Arzneimittel, Th. Monatsh. 1890, p. 314.
Heiman: Phenacetin gegen Keuchhusten, Münch. med. Woch. 1889 n⁰. 12.
Heumer: Ueber Phenacetin, Ther Monatsh. p. 103.
Himberg u. Kast: Ueb. d. Wirks. d. Acetphenetidin, Ctb. f. med. Wiss. 1887, p. 145.
Hoppe: Ueb. die Wirk. d. Acetphenetidins, Diss. 1887; Ueb. die Wirk. des Phenacetins. Th. Monatsh. 1888, p. 160.
Illoway: Hat Phenacetin Krampferregende Eigensch.? Th. Mon. 1893, p. 619.
Kronig: Phenacetin-Vergift. mit tödtlichem Ausgang, Berl. kl. Wochenschr. 1895, n⁰. 46.
Lindmann: Unangenehme bedrohliche Nebenwirk. d. Phenacetins, Ther. Mon. 1888, d. 307.
Muller (F.): Ueb. Acetphenetidin, Th. Monatsh. 1888, p. 357—358.
Porcher: Phénacétine comme narcotique, Nouv. rem. 1890, p. 144.
Reuter: Ueb. d. Verunreinig. einiger Phenacetinpraeparaten durch Paraphenetidin, Pharm. Zeit. 1891 n⁰. 23, Ther. Monatsh. 1891, p. 264.
Rumpf (Th.): Ueb. d. Phenacetin, Berl. kl. Woch. 1888 n⁰. 23.
Valentin: Ein Fall v. Phenacetin-Exanthem, Th. Monatsh. 1888, p. 330.
West (R.): Two cases of phenacetin-rash, Lancet 1895, p. 91.

Phénocolle.
Balzer (P.): Klin. Untersuch. über Phenocollum hydrochl., Ther. Monatsh. 1892, p. 289.
Beck: Le chlorhydrate de phénocolle comme antiseptique chirurgical, Nouv. remèd., 1893, p. 284, 541.
Cerna: Die therap. Verwerth. der Phenoc. mit bes. Berücksichtigung seines Einflusses auf Malaria, Ther. Mon. 1894, p. 225.
Cohnheim: Weitere Vers. mit Phenoc. hydrochl., Th. Monatsh. 1892, p. 15.
Colasanti e Geronzi: L'azione terapeutica dell' idroclorato di fenocollo, Boll. dello R. acca, med. di Roma XVII fasc. VIII, 1893.
Cucco: Ueb. die Wirk. d. Phenocoll. hydrochl. bei Malaria, Ther. Monatsh. 1893, p. 156.
Dall' Olio: Ueber das Phenocoll bei Malaria, Ther. Monatsh. 1893, p. 419.
Faggioli, voy. Mosso.
Ferreira: Note sur l'emploi clinique du chlorhydrate de phénocolle, Nouv. rem. 1894, p. 36.
Geronzi: L'idroclorato di fenocollo nell infezione malarica, Boll della R. Acc. med. di Roma, XVII fasc. VIII. 1893.
Hertel: Phenocollum hydrochloricum, Th. Monatsh. 1891, p. 349.
Herzog: Ueb. die Wirk. d. Phenocoll-hydrochl., D. med. Woch. 1891, n⁰. 31.
Mosso (U.) e Faggioli (F.): Sur l'action phys. du phénocolle, Archiv. ital. de biologie, 20 n⁰. 2 en 3, Archiv. f. exp. Path. 32, p. 402.
Villani: Emploi du chlorhydrate de phénocolle dans l'influenza, Nouv. rem. 1899, p. 299, 359.

Phénosal, voy. Pyrosal.
Phényl-hydroxylamine, voy. Hydroxylamine.
Phésine, voy Cosaprine.
Phosphore.
Allard (B.): Fosfor såsom abortivum i Sverige og utländer, Upsala läkare Förhandl. N. F. 1896.

Amore (L. d'): et Falcone (C.): Modifications du sang et de l'urine par le phosphore, Archives de pharmacodynamie I, p. 247.

Araki (F.): Beiträge u. s. w., Zeitsch. f. phys. Chemie **17**, p. 311.

Arnaud: Recherches sur l'urologie du phosphorisme chronique, Centrb. f. med. Wiss. 1896, p. 305.

Badt (G.): Kritische und Klinische Beiträge zur Lehre von Stoffwechsel bei Phosphor-Vergiftung, Diss. Berlin 1891.

Baldi: Phosphor und Antipyrin bei der experimentellen pankreat. Glycosurie, Jahresb. f. Thierchemie 1895, p. 535.

Borri: Sur le passage du phosphore de la mère au produit de conception, Arch. ital. de biologie **29**, Revue du trav. en 1897 par U. Mosso p. 12.

Brilliant (J.): Zur Kenntniss d. toxischen Wirk. des Ph. und des Ph. wasserstoffs auf den thier. Org., Archiv. f. exp. Path. **15**, p. 439.

Bulkly and Thompson: Mixt. de phosphore dans le lupus érythémateux, Nouv. rem. 1894, p. 25.

Bush: Essence de térébenthine comme antidote du phosphore, Nouv. rem. 1892, p. 364.

Cantani: Farmacologia clinica 2e Ediz. Vol. V., p. 145.

Casati: Sull' azione del fosforo nella clorosi e nell' anemia, Gazetta degli ospedali e delle cliniche **18**, n⁰. 4, p. 37—38.

Comby: Die therap. Wirk. d. Phoshor bei Rachitis, Th. Monatsh, 1888, p. 437.

Corin et Ansiaux: Untersuch. über Phosphor-Vergiftung. Jahresb. f. Thierchemie 1894, p. 642.

Demme: Zur Werthschätzung d. Phosphorbehandlung bei Rachitis, Ther. Mon. 1892, p. 95.

Escherich: Notiz z. Phosphortherapie bei Rachitis, Ther. Monatsh. 1887, p. 67.

Frehan (C.): Ein merkwürdiger Fall v. Phosphor-Vergiftung, D. med. Woch. 1894, n⁰. 3.

Gurrieri: Azione del fosforo sulla ghiandola tiroïde, Ctb. f. med. W. 1897, p. 52; Solubilité et absorption du phosphore blanc, Archiv. intal. de biologie, Rev. d. travaux en 1896 par U. Mosso p. 8; Policlinico III, p. 489.

Haberda: Ueb. Hautgangrän an den Füssen bei subacuter Vergiftung durch Phosphor, Husemann's Jahresb, üb 1895, p. 338.

Hauser (A.): Beiträge zur Kenntniss von der Phosphorwirkung, Archiv. f. exp. Path. **36**, p. 165.

Heffter (A.): Das Lecithin i. d. Leber und sein Verhalten bei Phosphor-Vergiftung, Arch. f. exp. Path. **28**, p. 97.

Henschen: La paralysie phosphorée, Rev. génér. de pathol. interne 1898, p. 175.

Husemann: Hist. Notizen üb. Phosphor als Abortiv mittel, Upsala Lakäre Förhandl. 1897.

Jaksch (von): Beitr. zur Kenntniss der acuten Phosphor-Vergiftung beim Menschen, D. med. Woch. 1893, n⁰. 1.

Kassowski (M.): Die Phosphorbehandlung bei Rachitis, Zeitsch. f. klin. Medizin **7**, p. 36, 93.

Köhler: Handbuch der physiologischen Therapeutik, 1876.

Lanz: Ueber Behandl. der Phosphor-Vergiftung met Kal. hypermangan., Berl. klin. Woch. 1895, n⁰. 40.

Leo (H.): Fettbildung und Fetttransport bei Phosphorintoxication, Zeitsch. f. phys. Chemie, **9**, p. 469.

Lewin: Die Nebenwirk. d. Arzneimittel 1893, p. 436.

Loewi: Zur quantitativen Wirkung der Blausäure, Arsens und Phosphors, Arch. f. exp. Path. **38**, p. 127.

Lomonaco: Effets de l'empoisonnement lent par le phosphore, Arch. Ital. de biologie, Revue des trav. en 1896 par U. Mosso p. 9; Lo scambio gazzoso resp. nell' avvel. per fosforo, Boll. d. R. A. m. d. Roma **19**, 2 p. 29.

Luton: Des propriétés emménagogues du phosphore, Bull. de la Société méd. de Reims 1868.

Macallum (A. B.): On the detection and localisation of phosphorus in animal and vegetable tissues, Proceedings Royal Society 1898, **63**, p. 467.

Magitot: Des accidents industriels du phosphore et en particulier du phosphorisme, Revue d'hygiène 1895, p. 201; Arch. gén. de médec. 1895, p. 500.

Mandelstamm: Klinische Beobachtungen über die Wirkung minimaler

Dosen von Phosph. in der englischen Krankheit, Ther. Mon. 1890. p. 197.
Méhu: Sur les différents modes d'administrer le phosphore en nature, Bull. gén. de thérap. **88**, p. 408 (1875).
Mertens: Observations de gangrène due à un empoisonnement local par le phosphore, Ann. Soc. méd. Anvers, 1866.
Meijer (H.): Ueber die Wirkung des Phosphors auf den thier. Organ., Archiv f. exp. Pathol. **14**, p. 313.
Münzer (E.): Stoffwechsel des Menschen bei acuter Phosph.-Vergiftung, Deutsches Archiv. f. klin. Med. **52**, p. 199.
Nasse comp. Kobert: Lehre d. Intoxicationem p. 420.
Neumann: Experimentelle Studien zur Phosphor-Vergiftung 1886, Diss.
Pflüger (E.): Beiträge z. Phys d. Fettbildung des Glycogens und d. Phosphor-Vergiftung, Pfl. Archiv **71**, p. 316.
Pohl (J.): Ueber Synthesenhemmung durch Diamine, Arch. f. exp. Path. **41**, p. 97.
Polimanti: Ueber die Bildung von Fett im Organismus nach Phosphor-Vergiftung, Pfl. Archiv. **70**, p. 349.
Puppe: Ueber Fettembolie bei Phosphor-Vergiftung, Centr. f. med. Wiss. 1896, p. 682.
Roessingh (G. H.): Bijdrage tot de leer der acute phosphorvergifting, Diss. Groningen 1872.
Rossi (Scipione): Il ricambio dell' azoto nell avvelenamento acuto di fosforo, Policlinico med. I, p. 149.
Roussel: Le phosphore en injections souscutanées, Atti Congresso med. di Rome III farmacologie, p. 36.
Sarbó: Ueber die norm. Structur d. Gangliën-zellen des Kaninchen-Rückenmarks und deren path. Veränd. bei Vergift mit Ph. u. Morphin, Ctb. f. med. Wiss. 1894, p. 761.
Schmaus u. Boehm: Ueber einige Befunde i. d. Leber bei exp. Phoshor-Vergiftung und Structurbilder v. Leberzellen, Virchow's Arch. **152**, p. 161.
Schulz (H.): Ueb. die Giftigkeit der Phosph.-Sauerstoff-Verbindungen, Archiv f. exp. Pathol. **18**, p. 174; Berichtig. betreffend die Giftigkeit d. Phosphor-Sauerstoff-Verbind., id. **23**, p. 150.
Selmi: Archiv der Pharmacie, **217**.
Soltmann: Der Phosphor und seine Einverleibung, Therap. Mon. 1887, p. 203.
Stadelmann (E.): Ueb. den Icterus bei d. acuten Phosphor-Vergiftung, Arch. f. exp. Pathol. **24**, p. 270.
Sternberg: Diagnose und Therapie d. Osteomalacie, Zeitsch. f. klin. Medizin **22**, p. 265.
Stockmann (R.): On the cause of the so called Phosphorus necrosis of the jaw in match workers, Brit. med. Journ. 7 Jan. 1899.
Stransky (F. v.): Ein Fall v. Phosphorvergiftung mit Tetanie, Prag. med. Woch. 1897 n°. 32.
Taussig: Ueber Blutbefunde bei acuter Phosphor-Vergiftung, Archiv f. exp. Pathol. **30**, p. 162.
Thornton: Les antidotes du phosphore, Nouv. rem. 1893, p. 358; Sur l'usage thérap. du phosphore amorphe, Nouv. rem. 1894, p. 550.
Trotzky: Phosphor bei Rachitis, Ther Monatsh. 1892, p. 426.
Wallis: Om den so kallade fosforfragen i. Sverige, Fortschr. d. Med. 1897, p. 825—828.
Wegner (G.): Der Einfluss des Phosphors auf den Organismus, Virchow's Arch. **55**, p. 11—45.
Vgl. over Phosphor-nekrose in Nederland, Ned. T. v. G. 1891, I, p. 177, 273.

Phosphure de Zinc.

Vigier: Bull. gén. de thér. Jan. 1876.

Pilocarpine, voy. Chlorhydrate de pilocarpine.

Pipérazine. Pipérazidine.

Bardet (G.): Etude expérimentale sur l'action de la pipérazidine, Nouv. rem. 1891, p. 181.
Biesenthal und Schmidt: Klinisches über das Piperazin, Berl. kl. Woch. 1892, n°. 2.
Ebstein und Sprague: Berl. kl. Woch. 1891, n°. 14.

Goodbody: The action of lysidine and piperazine as uric acid solvents, Britisch med. Journ. 8 Oct. 1896.
Gruber: Die Behandlung des Diabetes mell. mit Piperazin, Verhandl. d. Congr. für innere Medizin **13**, p. 541.
Hildebrandt: Ueber eine Wirkung des Piperazins und seinen Einfluss auf den experiment. Diabetes, Berl. kl. Woch. 1898, p. 141.
Klip (R. v. d. Rzn.): Piperazine als piszuuroplossend middel, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1892, I, p. 445.
Mordthorst (C.): Ueb. die harnsäurelösende Wirkung des Piperazins und einiger Mineralwässer, Wien. med. Woch. 1892, n⁰. 8, 9, 10 en 18.
Plugge (P. C.): Piperazin als piszuuroplossend middel, Ned. Tijdschrift voor Pharmacie 1894.
Schweniger: Traitement de la goutte par la pipérazine, Paris, Michels et fils (sans date, article de réclame).
Piper Chavica Betle, voy. huile de bouleau.
Piscidia erythrina.
Kobert (R.): Jahresb. über Pharmakol. 1884, Strassburg 1885, p. 59–65.
Produits mercuriels en général. Mercuriaux. Huile, oléostéarate de mercure. oxyde, onguent mercuriel.
Albert: Danger de l'emploi du bichlorure de mercure, Annuaire de thérapeutique, r893, p. 270.
Bennett (J. Hughes): Report of the Edinburg Committee, Researches on the action of mercury on the biliary secretion, 1874.
Binet: Revue médicale de la Suisse Romande, Maart 1891.
Bossard: Forme rare di avvelenamento di mercurio, Policl. med., Supplemento III, p. 768.
Bruck: Ueb. d. Einfluss d. Sublimats auf den Stoffwechsel, Diss. Berlin, Jhrb. f. Thierchemie 1888, p. 268.
Brunton (T. L): Action of mercury on the liver, Brit. med. lourn. 1873, 4 Januari.
Burnett: An account of the effect of mercurial vapour on the crew of his Majesty's ship Triumph in the year 1810, Philosoph. Transactions 1823, p 402.
Castellini (P.): Sur le traitement par le sublimé corrosif des anémies, provenant d'hémolyse, Archiv. ital. de biologie **23**, Revue de U. Mosso p. 10.
Cattelineau: Toxicol. und physiol. Unters. üb. Quecksilber-Chlorid, Jahresber. f. Thierchemie 1891, p. 63.
Cavazzani: Bull génér. de thérapeutique 1895, 30 Sept. p. 273; Il sublimato e la resistenza del sangue, Ct. f. kl. Med. 1892, p. 789.
Diepow (P.): Ueber den Uebergang von Quecksilber in die Galle, Diss. Würzburg 1893.
Dotto: Sur les altérations du système nerveux dans l'empoisonnement chronique par le bichlorure de mercure, Archives ital. de biologie, U. Mosso, Revue 1896, p. 10.
Dresser: Z. Pharmakologie des Quecksilbers. Archiv f. exp. Path. **32**, p. 456.
Eckmann: Mikrosk. Beiträge z. Kenntniss d. Quecksilber-Vergiftung, Kobert's Arbeite d. pharmak. Instituts in Dorpat XII, p. 127—153.
Glas (S.): Quecksilberchlorid als Reagens auf Eiweisz; Jahrb. f. Thierchemie 1877, p. 17.
Graf (E.): Glucosurie bei Quecksilber-Vergiftung, Diss. 1894, Würzburg; Hus. Jahresb. 1894, p. 344.
Gultenberg u Guerberber: Untersuch. üb. d. Stoffwechsel bei acuten Quecksilber-Vergiftungen, Munch. med. Woch. 1895, p. 7.
Heilborn (M.): Exp. Beitr. z. Wirk. subcutaner Sublimat-Injectionen. Archiv f. exp. Pathologie **8**, p. 361.
Hepp (P.): Ueb die Quecksilberaethyl-Verbindungen, Archiv f. exp. Path. **23**, p. 90.
Keyes: The effect of small doses of mercury, American Journal of medical Science Jan. 1876, p. 11.
Klemperer: Virchow's Archiv **118**.
Kobert (R): Einfluss pharmakol. Agentia auf die Muskelsubstanz, Archiv f. exp. Path. **15**, p. 44.
Koch (W.): Ueber Glycogen-Bestimmung i. d. Leber nach Quecksibervergiftungen, Diss. 1894; Husemanns Jahresber. 1894, p. 343.

Kunkel: Ueber die Verdampfung von Quecksilber aus dem grauen Salbe, Husemanns Jahresb. 1892, p. 369.
Kussmaul: Untersuch. über den constutionnellen Mercurialismus 1861, Würzburg.
Letulle (W.): Archives de phys. normale et pathologique 1888, p. 301 ; Recherches sur l'intoxication mercurielle, Comptes rendus **104**, p. 74 ; Hysteria mercurialis, W. med. Zeitung 1888, n⁰. 49 en 50.
Leutert (E.): Ueber die Sublimat-Intoxication, Fortschr. d. Med. 1895, p. 129.
Levi (J.): Dell' azione comparativa etc. Verg. Unters. d. Einwirk. einiger Quecksilber-präparate und des IoKa auf den Stoffwechsel d. Syphilitischen, Jhrb. f. Thierch., 1894, p. 560.
Lewin: Ueber Todesfälle nach Quecksilberbehandlung, Verhandl. d. Vereins f. innere Medizin **14**, p. 122.
Leyden (v.): Polyneuritis mercurialis, D. med. Woch. 1893, n⁰. 31.
Liégeois: Des résultats cliniques et scientifiques obtenus avec les injections sous-cutanées de sublimé à petites doses, Gaz d. hôpitaux 1888, p. 347 1889, p. 350.
Ludwig u. Zillner: Ueber die Localisation des Quecksilbers im th. Organism. nach Vergift. mit Aetz-Sublimaat, Jahrb. f. Thchemie 1890, p. 77.
Matteï e Scala: Sull' azione desinfettante etc. Atti della Reale Academia medica di Roma, 1890—1891, fasc. 1⁰.
Mering (J. v.): Ueber die Wirkungen des Quecksilbers auf den thierischen Organismus, Arch. f. exp. Path. **13**, p. 86.
Michele (de): Das Quecksilber in den Geweben, Jahrb. f. Thierchemie 1892, p. 63.
Mironovich: Z. Frage v. d. Ausscheidung des Quecksilbers durch den Schweiss, Jahrb. f. Thierchemie 1895, p. 236.
Prévost: Calcification des reins parallèle à la décalcification des os dans l'intoxication par le sûblimé corrosif, Revue méd. de la Suisse Romande, 1888, 1889.
Ranieri: Contribution à l'étude thérapeutique du mercure dans l'anémie, Bull. gén. de thérap. 1895, 30 Sept. p. 273.
Ricci: Sur l'élimination de l'arsenic et du mercure par les oeufs, Archives italiennes de biologie, Revue de U. Mosso 1897, p. 15.
Riesenfeld: Die Löslichkeit des Quecksilbers in wässrigen Salzlösungen, Diss. 1894 Würzburg, Husemann's Jahresb. 1895, p. 343.
Rosenblatt: Ein ungewöhnlicher Grad v. Idiosynkrasie gegen Quecksilber-Praeparate, Husemann's Jahresb, p. 369.
Rosenthal: Ein merkwürdiges Exanthem, W. med. W. 1897, n⁰. 42 en 43.
Sabbatani: Azione decalcifiante del mercurio sulle osse, Huseman's Jahresb. 1896, p. 321.
Saïkowski: Virchow's Archiv **37**, p. 346.
Schlesinger (H.): Exp. Untersuch. über die Wirkung lange Zeit fortgebrauchter kleiner Dosen Quecksilbers auf Thiere, Arch. f. exp. Path. **13**, p. 317; Ueber die Beeinflüssung der Blut- und Serumdichte, u. s. w. Virchow's Archiv **130**, p. 145.
Schröder (H.): Der Stoffwechsel d. Kaninchen bei acuter Quecksilber-Vergiftung, Centr. f. m. W. 1893, p. 723.
Semmola: De la chromocytométrie appliquée à la tolérance du traitement par le mercure, C. R. du Congrès de thérap. 1889, p. 21, O. Dion 1890.
Spillmann et Éttienne: Polyneurite dans l'intoxication hydragyrique aigue et subaigue, Revue de médicine 1895 n⁰. 12.
Stein: Wiener Wiener klin. Wochensch. 1890 n⁰. 32.
Ullmann: Ueber Lokalisation des Quecksilber im th. Organismus nach verschied. Anwendungsweisen, prag. med. Wochensch. **17**, 1892 n⁰. 33.
Virchow: Ther. Monatshefte 1892 p. 72; Verhandl. d. Berl. med. Gesellschaft 1888, p. 106.
Winternitz (R.): Quantitative Versuche z. Lehre üb. die Aufnahme und Ausscheidung des Quecksilbers, Arch. f. exp. Path. **25**, p. 225.
Zillner: voy. Ludwig.
Zwinger: Ephem. d. curios. de la nature 1688, comp. Orfila, Traité des poisons 1818, p. 145.

Protoxyde d'azote.

Pseudoaconitine, voy. herbe d'aconit récente.

Pseudohyoscyamine, voy. Herbe de jusquiame. Duboisine.
Purines et dérivés puriques, voy. aussi Caféine, Théobromine, Théophylline.
Ach: Ueber die diuretische Wirk. einiger Purinderivate, Arch. f. exp. Path. **44**, p. 319.
Burian und Schur: Ueber die Stellung d. Purinkörper im menschlichen Stoffwechsel. Pfl. Archiv. **80**, p. 241—340
Fischer (E): Ueber Synthesen in der Purin-gruppe, Naturw. Rundschau 1899, p. 240.
Pyrosal.
Burghart: Ueber Pyrosal und Phenosal, Verh. d. Verein. f. inn. Med. 1898, p. 152, Nouv. rem. 1899, p. 155.
Pyramidon.
Brandeis: Ueb. die Behandl. des Typhus abd. mit Pyramidon, Prag. med W. 1897, n⁰. 44..
Filehne (W.): Ueb. das Pyramidon, ein Antipyrin-derivat, Berl. klin. Woch. 1896, n⁰. 48.
Gregor: Ueber einen bei innerl. Anwend. von Pyramidon im Harn auftretenden rothen Farbstoff, Ther. Mon. 1900, p. 298.
Horneffes: Pyramidon, Berl. klin. Woch. 1897, n⁰. 35.
Laubenheimer: Ueb. Anwend. von Pyramidon bei Nervenkhtn., Ther. Monatsh 1898, p. 177.
Kobert (R.): Ueber einige neue den Bade-Aerzt interessirende Mittel, Sept. Abdr. a. Verh. v. D. 27en Schlesischen Badertag, Reinerz 1899.
Pyrazolon.
Tappeiner (H): Pharmak. Versuche über einige Pyrazole, insbesondere über die Methylphenylpyrazolcarbonsäure, Arch. f. exp. Path. **28**, p. 295; Ueb. die pharmakologische Wirk. d. Phenyldimethylpyrazolsulfosäure und die diuretische Wirkung des Antipyrins, ibid. **30**, p. 231.
Pyrodine (Méthacetine).
Battistini (R.): Obs. hématol. sur l'anémie par la pyrodine, Revue de trav. ital. en 1897 par U. Moso Arch. ital de biol. 1897, p. 34; Rech. exp. sur les altér. de la circulation etc., p. 133.
Falk: Ueber Nebenw. und Intoxic bei der Anwendung neuerer Arzneimittel, Ther Mon. 1890, p. 369.
Lemoine: Ueber Pyrodin, Sem. médic 1889, n⁰. 19.
Liebreich: Ueb. das Acetylphenylhydrazin oder Pyrodin, Ther. Mon. 1889, n⁰. 23.
Pescarola: Sur l'act. thér. de la méthacétine, de la pyrodine etc.... toxicité extrême, Nouv. rem. 1891, p. 278.
Renvers: Ueb. Pyrodin, Ther. Mon. 1890, p. 43.
Zerner: Ueber die Wirkung des Pyrodins, Ther. Mon. 1899, p. 333.

Q.

Quêbracho, voy. écorce de quêbracho.
Quinetum Cinchonafébrifuge.
Gorkom (van): Naar aanleid. v. Dr. de Vrij's Kinologische studiën n⁰. XXIV, over Quinetum, N. T. v. G. 1879, p. 337.
Moens (Bernelot): Quinetum, Nat. T. v. Ned. Indië 1879; N. T. v. Gen. 1879, p. 168.
Stoeder (W.): Quinetum, N. T. v. Gen. 1877, p. 249.
Quinine. Sels de quinine, voy. aussi basicine.
Abadie: Zur Behandlung der Glaucoms, Therap. Leist. 1896, p. 519.
Alföldi: Chinin i. d. Wundbehandlung, Ther. Monatsh. 1893, p. 96.
Allen (W.): Acquired idiosyncrasy for chinine shawing peculiar cutaneous manifestations, N.-Y. med. Rec. 1895 n⁰. 4; Hus. Jahrb. 1895 p. 390.
Arntz (H.): Ueb. d. Einfluss d. Chinins auf Wärmeabgabe u. Wärmeproduct, Pflügers Archiv **31**, p. 531.
Aufrecht: Zur Behandl. d. Wechselfiebers, Ther. Leist. 1895, p. 219.
Baccelli: Sur les infections paludéennes; Ueb. intravenöse Chinin-Inject. bei Malaria, Verh. d. intern. med. Congr. zu Berlin II 5, p. 138; Della emoglobinuria da malaria per l'azione emotossica nella chinina, Policl. medico IV, p.l.
Bails: Archives de méd. et pharm. milit., 6 p. 320.

Baldwin (F. A.): Quinine as an ecbolic, Brit. med. Journ. 1895, p. 14; Husemann's Jhrb. 1895, p. 385.
Bardet: Discussion sur le pouv. préventif etc., Nouv. remèd. 1895, p. 16.
Baron: Zur Chinin-Behandl. d. Keuchhustens, Berl. kl. Woch. 1893 n⁰. 48; Quinine dans la coqueluche, Jhrb. f. Kinderheilk. 38, Heft 1, Nouv. remèdes 1895, p. 168.
Below: Die Melanurie, ein Kunstprodukt d. Chininsalze, Berl. kl. W. 1897, p. 1007.
Bemjacki: Contrib. à l'action de la quinine sur le bacille d'Eberth, Nouv. rem. 1896, p. 609.
Bennett: Puerperal albuminuria and the action of sulfate of quinine on the gravid uterus, Lancet 1897 4 Sept., Husemann's Jahresb. 1897, p. 390.
Binz: Exp. Unt. üb. d. Wesen d. Chinin-Wirkung, Berlin 1868; Das Chinin, Berlin, 1875; Ueber Chinin und Blut, Arch. f. exp. Path. 1, p. 18; Notizen zu Heubach's Beitr. z. Pharmakodyn. d. Chinins, ibid. 5, p. 39; Ueb. d. Vorgang der Heilung des Malariafibers d. Chinin, D. med. Woch. 1894 n⁰. 6. Refer. üb. Werth arzneil. Antipyr., Verh. C. f. i. m. Wiesb. 1896; Anwend. d. Chin. im Unterleibstyph., Therapie der Gegenwart 1901, Febr.
Boeck (H.): Unters. üb. die Zersetz. d. Eiweisses im Thier-körper unter d. Einfl. v. Morph., Chinin u ars. Säure, Zeitsch. f. Biologie 7, p. 418.
Bono: L'amaurose et l'amblyopie par l'action de la quinine, Mosso (U.), Revue des travaux ital., Archiv. de biolog. ital. 1895, p. 21.
Bossalino: Recherches sur les inject. sous-conjonctivales de quinine, Revue des trav. italiens 1896, p. 24.
Bourru: Pharm. Centralh. 1894, p. 446; Sur les homologues de le quinine, Nouv. remèdes 1894, p. 291.
Briquet (P.): Traité thérapeutique du quinquina et de ses préparations, Paris 1853.
Brocy: Behandl. d. Urticaria, Ther. Monatsh. 1891, p. 212.
Browne (E.): Fall v. Chinin-Intoxication, Ther. Monatsh. 1887, p. 119.
Buwalda, voy. Graeser: Ther Monatsh. 1889, p. 377.
Cascini: Sulfate de quinine contre les attaques hystériques, Nouv. remèdes 1892, p. 444.
Cavazzani (E.): Intorno all' influenza della chinina sulla glucogenesi e sulla termogenesi epatica, Ferrara 1899.
Cerna (D.): Philadelphia med. Times 10, p. 194; voy. Wood, Therapeutics 1891, p. 585.
Chantemesse: voy. Bemjacki, Nouv. remèdes 1896, p. 109.
Coronillas (G.): On the action of Quinine on the kidney's and genital organs during pregnancy, Edinb. med. Journ. Aug. 1895, p. 139.
Corre: La méthéglobinémie quinique, Bull. gén. de thér. 1892, 15 Oct. p. 320.
Duchenne: La médecine moderne 1896 n⁰. 100, Ther. Monatsh. 1897, p. 276.
Eulenburg (A.): Ueb. die Wirk. d. schwefelsäuren Chinins auf das Nervensystem, Archiv f Anat. u. Physiol. 1865, p. 423.
Filatow: Behandl. d. Influenza bei Kindern, Therap. Leist. 1895, p. 179.
Fischer: Chininbehandl. bei Keuchhusten, Berl. klin. W. 1895.
Fleischl (O. v.): Ueb. subcutane Chinin-Injectionen, Fortsch. d. Med. 1885, p. 145.
Gaglio (G.): Su di un nuovo preparato per l'inezione ipodermica ed endovenosa della chinina, Suppto al Policlinico 1899; Nouv. rem 1898 p. 312, 1899 p. 21.
Geltowski: On the action of quinine on the coulourless bloodcorpuscules. Practitionner 1879 p. 321; Ct. f. m. W. 1872, p. 652.
Gottlieb (R.): Calorimetrische Unters. üb. d. Wirkungsweise des Chinins und Antipyrins, Arch. f. exp. Path. 28, p. 167.
Graeser (C.): Einige Beobacht. üb. Verhütung d. Malariafiebers d. Chinin, Ther. Mon. 1889, p. 377; Gegen influenza, Ther. M. 1894, p. 94.
Grimaux (et Arnaud): La synthèse chimique de la quinine, Transform. de la cupréine en quinine, Nouv. remèd. 1891, p. 248; (et Laborde), Chlorhydrosulfate de quinine, Nouv. reméd. 1893, p. 99.
Grocco: Sur l'hémoglobinurie par la quinine chez les malariques, Revue de travaux italiens en 1897, p, 39. Archiv. it. de biol. 1897.
Grünert (K.): Kritik d, Thierexp. Ergebnisse Kirchner's bei seinen Vergiftungs-Versuchen; Arch f. Ohrenheilk. 45, p. 161, Ctb. f. M. W. 1899, p. 126.

Haberwald: Quinine dans le choléra, Nouv. rem. 1893, p. 432.
Hare: Quinine as a cardiac stimulant, Lancet 1891, blz. 930.
Hayem: Therap. Leistungen 1891, p. 6.
Hedbom: Farmokodynamiska studier a det isolerade, etc., Upsala Univ. Arsskrift 1896, p. 89—98.
Henry: Quinine contre le travail trainant en longueur, Nouv. rem. 1893, p. 22.
Hermanides: Werking der chinine uit een experimenteel oogpunt beschouwd, Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1878, II, p. 275.
Heubach (H.): Beiträge zur Pharmakodynamik des Chinins, Arch. f. exp. Path. 5, p. 1.
Heuvel (J. F. v. d.): Eenige opmerkingen over chinine-exantheem, 1879. Diss. Utrecht.
Hoffmann: Ueber die Hippursäure Bild. i. d. Nieren, Arch f. exp. Path. 7, p. 283.
Houser: Quinine dans la coqueluche, Nouv. rem. 1895, p. 168.
Husemann (Th.): Beiträge zur Chininvergiftung, Th. Monatsh. 1888, p. 7.
Jaccoud: Ueb. die Anwend. des Chinins beim Wechselfieber. Ther. Leist. 1860, p. 111—112.
Kanellis (Sp.): Étude clinique sur un cas d'hémoglobinurie provoqueé par la quinine, Bull g. d. therap. 1895, 30 Jan. p. 90.
Kerner (G.): Beiträge zur Kenntniss d. Chinin. Resorption, Pflügers Arch. Archiv. 2, p. 200, 3, p. 93; Die weissen Blutzellen und ihre Veränderung durch Chinin, ibid. 5, p. 27; Ueb. den Einfluss d. krystallinischen u. d. amorphen Chinin auf die weissen Blutzellen und den Eiterbildungsproces ibid. 7, p. 122.
Kersch: Sur les se's de quinine employés en thérap., Nouv. remèd. 1896, p. 685. Eigensch. u. Wirk. der chinin-Eisenchlorids, Fortschr. d. Med. 1892, p. 897.
Kirchner: Berl klin. Woch. 1881, p. 726.
Kohlbrugge (I. H. F.): Febris haemoglobinurica in Niederländisch Indien, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene 3, p. 100.
Kuhn (C. H.): De invloed van chinine op den bloedsomloop, Maandb. v. Natuurw. nº. 3, pag. 105; Ned. Tijds. van Gen. 1873. p. 390.
Kumagawa (M.): Ueb. die Wirkung einiger antipyretischer Mittel auf den Eiweiss-Umsatz im Organismus, Virchow's Archiv 113, p. 134 (1888).
Laubinger: Ueber subcut. Inj. von Chinin bimuriatic. bei Keuchhusten, Ther. Monatsh. 1895, p. 265.
Lebovici: L'emploi de la quinine sous forme d'injections sous-cutanées, Nouv. remèdes 1898, p. 385.
Lepidi-Chiotti: Sull' absorbimento ed eliminazione della chinina; ricerche sperimentali, Morgagni 1880, p. 321.
Lépine: De l'action de quelques antipyrétiques sur la consommation des substances hydrocarburées, Archives de méd. expérim. 1889, p. 45.
Liepelt: Ueb. den Einfluss v. Antipyrin und Chinin auf d. Stoff-wechsel d. gesunden Menschen, Arch. f. exp. Path. 43, p. 151.
Lomonaco e Pannicchi: L'azione dei farmaci antiperiodici sul parasito della malaria, Accad. dei Lincei 6 Guigno 1901; Centr. f. m. W. 1899, nº. 3.
Mackness (O.): Chinin als Ersatzmittel f. secale cornutum i. d. Gebutshilfe, Ther. Mon. 1898, p. 470.
Mannaberg: Beiträge zur Kenntniss d. Malaria-parasiten, Verh d. Congr. f. i. Med. im Wiesbaden 1892, p. 437, Ctb. f. m. W. 1893, p. 136.
Marchiafava e Bignami: Sulle febbri malariche estivo-autunnale, Boll. dell' Acc. med. R. di Roma, Anno XVIII, Fasc. V, p. 432.
Marcus et Pinet: Action de quelques substances sur les bactéries de la putréfaction, C. R. de la Société de biologie 1882; Jahrb. f. Thierchemie 1882, p 515.
Marty: Quinine en inject. hypodermiques, Nouv. rem. 1894, p. 422.
Michailow: Das Methylenblau in therap. Beziehung, eine exp. und histol. Studie, St. Petersb. med. Woch. 1899, nº. 23, Jhrb. f. Thierch. üb 1899. p. 287.
Miller (v. W.): Hydrolytische Aufspaltung des Cinchonins, Ph. Centralh. 1898, p. 469.
Mitscherlich: Lehrb. d. Arzneimittellehre 1840, p. 264.
Montgomery (D. W.): Acquired idiosyncrasy for quinine, as shown by purpura and bleeding of the gums, Brit. med. Journ. 23 Dec. 1897, p. 646.
Moraczweski: Ueb. die Ausscheid. d. Harnbestandtheile bei Fieberbewegungen, Virchow's Archiv 155, p. 11.

Murri: Dall' emoglobinuria da chinina, Policl. med. IV, p. 557.
Noorden (van) und Zuntz: Ueb. die Einwirkung des Chinins auf den Stoffwechsel nach Selbstversuchen v. Dr. Irisawa, Arch. f. Anat. und Phys. (Phys. Abth.) 1894, p. 203, Ctb. f. med. Wiss. 1894, p. 457.
Odin: Diabetes und Chinin, Ther. Monatsh. 1887, p. 355.
Oppenheim (H.): Beiträge z. Phys. und Path. d. Harnstoffausscheidung, Pflügers Archiv. **23**, p. 446.
Oui: Présence du sulfate de quinine dans le lait, Arch. de gynécol. 1892, n⁰. 11, p. 332.
Paldrock, *voy. Angioplégiques.*
Pelletier et Caventou: Recherches chimiques sur les quinquinas, Réimpression des Annales de Chimie et de Physique, 1820, p. 289; par les soins du dr. J. E. de Vrij, la Haye, 1898.
Personne: Nachweis v. Chinin im Harn, Jhrb. f. Thch. 1879, p. 144.
Pische: Quinine-blindness, Med. news July 29 1893; Husemanns Jhrb. 1893, p. 420.
Pott (Charles): Quinine contre l'énurésie, Nouv. remèdes 1894, p. 404.
Prior: Ueb. den Einfluss d. Chinins auf den Stoffwechsel. Pfl. Arch **34**, p. 237.
Ranke (H.): Beobacht. u. Versuche über die Aussch. d. Harns, München 1858, p. 48 (n⁰. 19, 20, 21).
Rhode: Hydrolytische Aufspalt. d. Cinchonins, Ph. Centralh. 1898, p. 469.
Richet (C.): Gegen Seekrankheit, Th. Monatsh. 1850, p. 526.
Robertis (A. de): Contrib. allo studio della febbre ittero-ematurice da chinina, Husemann's Jahresb. 1896, p. 346.
Roberts (E): A remarkable case of quinine-poisoning, Lancet 1895, p. 385.
Robin (A.): Semaine médicale 1895.
Rosin: Einflusz v. Chinin und Methylenblau auf lebende Malariaparasiten, D. med. Woch. 1893, n⁰. 44.
Rossbach M. J.): Die Einwirk. d. Alcaloide auf die organische Substrate d. Thierkörpers, Jhrb. f. Thierchemie 1872, p. 14.
Sambon (L. W.): Blackwater-fever, Brit. med. Journal 1898, 25 Sept. p. 806.
Santesson (C. G.): Ueb, die Wirk. einiger China-Alkaloide auf das isolirte Frosch-herz, Arch. f. exp. Path. **32** p. 321.
Scharrenbroich (C.): Das Chinin als Antiphlogisticum, Diss. Bonn. 1867; Einiges Alte v. Chinin, Arch. f. exp. Path. **12**, p. 33.
Schneider: Procédés pour masquer la saveur amère de la quinine, Nouv. rem. 1897, p. 96.
Schulte (A.): Einfluss d. Chinins auf einen oxydat. Process im Blute, Jahrb. f. Thierchemie 1871, p. 88.
Schulz (H.): Studien üb. die Wirk. des Chinins beim gesunden Menschen, Virchow's Archiv **109**, p. 21.
Scriven (J. B.): The subcutaneous injection of quinine in malareous Fevers a paper read besore the Internat. med. congr. at Amsterd. 1883, London Doughty Printer.
Sézary: Chinin als Prophylact gegen Malaria, Ther. Mon. 1890, p. 140.
Skraup: Spaltung der China-alkaloide d. Oxydation, Ph. Centrl. 1898, p. 464.
Stoffella (v.): Anwend. v. Chinin im Form subkutaner Inject.; W. kl. Rundschau 1898, n⁰. 1; Ctrb. f. med. Woch. 1809, p. 73.
Stokvis (B. J.): Mededeelingen omtrent chininepraep. Ned. Tijds. v. Gen. 1870 II, p. 238—239; Over oplosbaarheid van tannas chinicus, ibid I, p. 169; Ueb. den gegens. Antagonism. Virchow's Internat. Beitr. III.
Straub (M.): Blindheid bij chinine-vergiftiging, Ned. Tijds. v. Gen. 1899, II, p. 744.
Talma (G.); Experim. erzeugte anorganische Herzgeräuche, Berl. kl. W. 1898, n⁰. 47.
Tappeiner (H.): Contrib. à l'action des dérivés de la quinine et des phosphines sur les organismes inférieurs. Nouv. rem. rem. 1896, p. 169; vgl. Iodlbauer: Ueb. die Wirkung d. γ-Phenyl chinaldins u. s. w. D. Arch. f. kl. med. **59**, p. 154.
Taussig: Med. Times and Gazette 1874, p. 461.
Thin: Quinine as a prophylactic in African fevers, Lancet 1896, p. 219, vgl. Le sulfate de quinine à Madagascar, Nouv. rem. 1894, p. 543, 1895, p. 17.
Tomaselli (C.): Ueb. ict. hämaturisches Fieber in Folge v. Chiningebrauch, Ther. Monatsh. 1889, p. 128.
Tranjen: Chinin als Prophylact. bei Influenza, Ther. Mon. 1890, p. 140.

Unruh: Die Behandl, von Keuchhusten, W. med. W. 1893, p. 35.
Vigier: Lactate de quinine, Gaz. hebd. 1891, n°. 21.
Vrij (J. E. de): Archiv f. d. Holl. Beitr. 1861. Sur le sulfate de quinine, Monit. d. praticiens, 15 Nov. 1886 p. 246; Kinologische Studien, N. T. v. Pharm.
Williams: The intermittent administration of quinine in Malaria, with the temperature as a guide, Boston med. and surg. journ. 1893, 9 March.
Wood (H C,): The choreic movement, Journ. of nervous and mental disease, April 1893.
Zuntz, voy. v. Noorden.

Quinochloral.
Meyer (K.): Sur les propriétés et l'act. antipyrétique du chinochloral, Nouv. rem. 1898, p 17.

Quinoïdine (Quinine amorphe. Sels de quinorétine).
Collas: Histoire de la quinoïdine, considérée au point de vue chimique et thérap. d'après les travaux de M. le Doct. de Vrij, Paris, Germer Bailiere, 1869.
Jobst: Ueb. dos Wesen und die Anwendung des citronens. Chinoidins, Stuttgart 1899.
Kerner (G.): Beitr. z. Kenntniss d. Chinin-Resorption, Pfl. Archiv. **3**. p. 160—163; Ueb. d. Einfluss d, Kryst. und des amorphen Chinins, ibid **7**, p. 122.
Sertürner: Journ. d. Pharmacie et des Sc. access. **16**, p. 44 (1830).

Quinoline.
Donath: Physiol. und phys. chem. Wirk. d. Chinolins, Ber. d. D. ch. Ges. 1881, p. 178; Beitr. zur den physiol. Wirk. u. d. chem. React. d. Chinolins, id p. 1709.
Jaksch (R. v.): Versuche üb. die therap. Wirk. d. Chinolins, Prag. med. Woch. 1881 n°. 24 en 25.
Santesson: Versuche über die Nerven-Endwirk. v. Methyl-Pyridin-Chinolin etc., Arch. f. exp. Path. **35**, p. 23.

R.

Racine de Gelsemium, Gelsemium sempervirens.
Cordes: Note sur les propr. thérap. du gelsem. sempervirens, Comptes rendus du Congrès intern. d. sciences médic. à Amst. 1879, II p. 369.
Cusny (A. R.): Die wirks. Bestandth. d. Gelsem semperv., Archiv. f. exp. Path. **31**, p. 69.
Eulenburg: Commun. sur les effets physiol. du gelsem. sempervirens, Comptes rendus du Congrès d'Amst. 1179, II, p. 369.
Narkisell: Poisoning by gelsemium, Lancet, June 1899.
Wiki: (B.): Contrib. à l'étude des alcaloides du gelsem. sempervirens, Diss. Génève 1900.
? ?: Extract fluide de gelsemium contre le rhume du cerveau, Nouv. rem. 1892, p. 117.

Racine de Salsepareille.
Bocker (F. W.): cons. Schmiedeber. l. c.
Kobert (R.): Ueber Quillajasaure, Arch. f. exp. Path. **23**, p. 233; Lehrbuch d. Intoxicationen 1893, p. 464.
Schmiedeberg (G.): Grundriss d. Arzneimittellehre, 1895, p. 230 (3e Aufl.)
Schulz (W. v.): Ein Beitrag zur Kenntniss der Salsaparille, Diss. Dorpat 1892.

Racine de Senega.
Ammon (F. A. v.): Ueber die Anwend. und den Nutzen d. R. Polyg. Sen. in mehreren Augenkhten, Heidelb, kl. Ann. 1826 p. 220, 1829 p. 231.
Angelstein: De senegae radice, remedio opthalmiatrico prestantissimo, Berolini 1833.
Atloos (J.): Ueber Senegin, Arbeite aus dem pharmakol. Labor. in Dorpat 1, p. 57.
Baume: Observation sur les effets du polygala dans deux cas de pneumonie, de mèdec. 1788, p. 63.
Funaro Kruskal: comp. Kobert, Lehrb. d. Intoxicationen, 1893, p. 464.
Schulz (W. v.): *voy. Racine de salsepareille.*

Racine de Valériane.
Carles: voy. Schimmel's Jahresb. 1900, Oct., p. 7.
Grisar: Exp. Beitr. Phmkdyn. d. Aeth. Oele, Diss. Bonn 1873, voy. Binz: Arch. f. exp. Path. **5**, p. 109.

Mayer (H.): Unters. über eine tox. Wirk. d. niederen Fettsäuren, Arch f. exp. Path. **21**, p. 119, p. 134.
Robin (A.): Die alternirende Behandlung d. Diabetes Mellitus, Ther. Leist. 1895, p. 78, 79.
Schimmel: Jahresb. 1897, April, p. 47.
Schmidt: (G.): Baldrianthee bei Schlaflosigkeit, Ph. Centrb. 1898, p. 456.
Strübing: Phosph. im Urin unter Einfl. excit. u. deprim. Mittel, Arch. f. exp Path. **6**, p. 275.
Vogel: Unters. über die Wirk. einiger Säureäther auf die Athmung, Pflügers Archiv, **67**, p. 157—158.

Racine d'hellêbore blanc, voy. Vératrine.

Rhizome d'hydrastis canadensis, Hydrastine, Hydrastinine, Cotarnine, Stypticine.

Archangelski: De l'hydrastine contre l'épilepsie, Ann. de thér. 1893, p. 11.
Bunge (K. v.): Zur Kenntniss d. Hydrastis canadensis und ihre Alkaloïden, Arbeite aus dem pharmakol. Laborat. in Dorpat XI en XII p. 120.
Cruse: Hydrastis gegen den Nachtschweiss der Phthisiker, Berl. klin. Woch. 1891, p. 552.
Égasse: Bull. gén. de thérap. 1892, p. 17, p. 63.
Falk: (E.): Ueber Hydrastinin und dessen Anwendung bei Uterusblutungen, Ther Monatsh 1890, p. 19; Hydrastin und Narkotin-Derivate, Virchow's Arch. 142, p. 360; Cotarnin. hydrochloric. (Stypticinum), Th. Monatsh. 1896, p. 28.
Fellner: Die physiol. Wirk. d. Hydrast. canad., Jahrb. d. k.-k. Gesellschaft der Aerzte in Wien, 1885; Exp. Beitrag zur Wirk. d. Hydr. canad. und des Ergotins auf den Uterus, W. med. Presse 1897 n⁰. 15 und 16.
Freund und Will: Berichte d. D. ch. Gesellsch. **19**, p. 2707 en **20**, p. 88.
Gaertig: Stypticin, ein neues Mittel im gynaecologischen Arzneischatz, Th. Monatsh. 1896, p. 70.
Gottschalk: Stpticin (Cotarnin. hydrochl.) bei Gebärmutterblutungen, Th. Monatsh. 1895, p. 646.
Marfori (Pio): Pharmak. Unters über Hydrastin, Berberin und einige Devate derselben, Arch. f. exp. Path. **27**, p. 161.
Mendes de Léon (M. A.): Medicamentöse Therapie bei Uterusblutungen, Arch. f. Gynaecologie **26**, Heft 1.
Meyer (H.): Ueber die Wirkung einiger Papaveraceen-Alkaloïde, Arch. f. exp. Path. **29**, p. 437.
Saenger: Extract. fluid. Hydr. canad. bei der Behandl. der Bronchitis, Centrb. f. inn. Med. 1897.
Schatz: Ueb. die Anwend. d. Hydrastis canad. in der Gynaek., Centralblatt f. Gynaek. 1883 n⁰. 43.
Verstraeten: Nouv. remèdes 1898, p. 22.
Vos (J. de): Contribution à l'étude de l'action physiologique des chlorhydrates d'hydrastine et d'hydrastinine, Arch.ves de pharmacodynamie, **2**, fasc. 2.,
Wood (H. C.): Therapeutics, its principles and practice, Philadelphia 1891, p. 666 v.

Rosmarin sylvestre, Ledum palustre.

Schnabl: Diaphoretic properties of wild Rosemary, Lancet 1892, p. 657 (Marts).

S.

Sabadilline, Sabadinine, voy. aussi Vératrine.

Mühlstadt: Beitr. z. Wirk. der Sabadillins, Diss. Kiel, Hus. Jahrb. 1892, p. 402.
Smidt (A.): Beitr. z. Kenntn. d. Wirk. d. Sabadinins, Diss. Kiel, Husem. Jhrb. 1892, p. 402.

Sucre de lait, Lactose.

Albertoni: Manière de se comporter des sucres et leur action dans l'organisme, Arch. ital. de biologie **15** (1891), p. 321.
Gioffredi: La diuresi del lattosio e suo meccanismo d'azione, Napoli 1894.
Richet et Moutard-Martin: Comptes rendus de l'Acad. d. sciences, 1880, T. **90**.
Sée (Germain): Bulletin de l'Acad. de médecine **21**, 1889, p. 849.

Vespa (B.): Ricerche sul valore diuretico dell lattosio e del glucosio, Boll. della R. accad. med. di Roma, **18**, p. 34.

Salicine, Antiarthrine.

Gubler: Emploi thér. de la salicine, Bull. de la Soc. de thér. 1876.

Maclagan: The treatment of acute rhumatism by salicine, Lancet 1876, 4 en 11 Mai.

Petit (L. H.): De l'emploi de la salicine dans la thér. méd., Bull. g. de thér. 1876, p. 454.

Pearse, Pollard: Rheum. fever healed by salicine, Brit. med. Journ. 1876, p. 180.

Ringer (S.): Cases of rheum. fever treated by salicine, Med. Times and Gaz. 1877, n⁰. 1315.

Sell: Das Antiarthrin, im Selbstverlag, München 1901.

Senator (H.): Das Salicin ein Ersatzmittel f. Salicylsäure, Ctb. f. med. Wiss. 1876, p. 240.

Salicyl-aldéhyde.

Modica: Sur l'action de la salicylaldéhyde, etc., Rev. d. travaux ital. 1897, p. 5, Archiv. ital. de biologie.

Salkowski (E.): Ueb. d. antiseptische Wirk. d. Salicylaldehyd and Benzoes.-Anhydrid, Virchow's Archiv **157**, p. 416.

Safrol, voy. *Ecorce de Sassafras.*

Salicylate d'antipyrine, voy. *Salipyrine.*

Salicylate de colchicine, voy. *Colchisal.*

Salicylate de mercure.

Böhm (L.): Quantit. Unters. üb. d. Resorpt. und Ausscheid. d. Quecksilbers bei innerl. Gebrauch des Hydrargyr. salicyl., Zeitschr. f. phys. Chemie **15**, p. 1—36.

Hallopeau et Bureau: Traitement de la syphilis par les injections intramusculaires de salicylate de mercure, Bull. gén. de thérap. 1897, p. 22.

Joseph (M.): Lehrbuch d. Geschlechts-Krankheiten, 1894, p. 249.

Salicylate de soude. Acide salicylique, voy. aussi *Cholagogues.*

Abbot: Cases of pericarditis treated with salicylate of sodium, Boston med. Journ. 1886, n⁰. 3; Ctrbl. f. d. med. Wiss. 1886, p. 445.

Achalme: Recherches bacteriol. sur le rhumatisme artic. aigu, Annal. de l'Institut Pasteur 1897, Revue génér. de path. int. 1898, n⁰. 2, p. 17.

Aufrecht: Die Heilung der Pleuritis, Ther. Mon. 1893, p. 435.

Bardier et Fränkel: Action du salicyl. de soude et de l'antipyrine sur la diurèse, Nouv. rem. 1899, p. 308.

Barrows: Salicyl-delirium, New-York med. Record, 1881.

Beier: Ein Fall von Salicyl-exanthem, Ctb. f. med. Wiss. 1895, p. 43.

Bernard: Delirio salicilico, Policl. med. Suppt⁰. V. 117, Ther. Mon. 1899, p. 34.

Binz (C.): Einwirkung d. Kohlensäure auf Salic. Na, Arch. für exp. Path. **10**, p 147; Ueber die Wirkung der Salic. auf die Gebärmutter, Berl. klin. Woch. 1893, n⁰. 41; Zur Salicyls- und Chinin.-Wirk., Arch. f. exp. Path. **7**, p. 316.

Boudzynski: Ueb. das Verhalten einiger Salicyls.-Ester im Organismus, Arch. f. exp. Path. **38**, p. 85.

Bongers: Ueb. die Ausscheid. körperfremder Stoffe in den Magen, Arch. für exp. Path. **35**, p. 413.

Boreccho: Sur la prétendue action ecbolique de quelques derivés de l'acide salicylique, U. Mosso's Revue 1896, p. 20 (Arch. ital. de biol.)

Bourget: Ueber die Resorption der Salicyls. durch die Haut, und die Behand. des akuten Gelenkrheumatism, Ther. Mon. 1893, p. 531.

Brincken (von): Ein d. Na Sal. geheilter Fall von Diabet. mellit. D. med. Woch. 1877, n⁰. 39.

Buss (C. E.): Zur Antipyr. Bedeutung der Salicylsäure und des salic. Natrons, Stuttgart, Enke 1876; Ctrb. für med. Wiss. 1875, p. 275.

Colen: Salicylate de soude contre le mal des dents, Nouv. rem. 1898, p. 360.

Danewski: Zur Lehre über die phys. Wirkung des salicyls.-Na, in A. Sokolowski, Arbeite aus dem pharmak. Lab. zu Moskau, Lang 1876.

Dixon, voy. Randolph.

Dock: Les préparat. d'acide salic. dans le traitement de la pleurésie avec épanchement, Nouv. rem. 1893, p. 286.
Erb (W.): Salicyl. Erythem, Berl. Woch. 1884, p. 445.
Erlanger: Exper. Unters. über die Anwend. des Na. Salic. per Rectum bei Gelenkrheumatism, D. Arch. f. klin. Med. **51**, Heft 2 und 3.
Farsky (F.): Verbindungen der Salicyls. mit Eiweisskörper, Ctrbl. f. med. Wiss. 1877, p. 238.
Fawcett: Modification dans la composition de l'urine chez les goutteux, etc. Nouv. rem. 1897, p. 541.
Felkin, voy. Gibson.
Fischer (A.): Zur antipyret. Wirkung der Salicyls. u. d. salicyl.-Natrons, D. Zeitschr. für prakt. Med 1875, n⁰. 18.
Fleischer: Ueber Einwirk. des Salicyls auf den Harn und das Vorkommen von Brenzcatechin, Berl. kl. Woch. 1875, n⁰. 39 en 40; Ueber das Schicksal d. Salicyls. im Organ., Ctrb. f. med. Wiss. 1876, p. 628.
Fürbringer (P.): Unters. über die antifebr. Wirkung der Salicyls.... bei sept. Fieber, Ctrbl. f. med. Wiss. 1875, p. 273.
Gasparini: Il salicilato sodico nella pleurite, Gaz. med. Milano, 1885, p. 112.
Gedl: Ueb. den Einfluss der Salicyls. und des salicyls-Na auf die normale Temper. d. Menschen, Ctbl. f. med. Wiss. 1876, p. 403.
Gibson and Felkin: Ueber eine bisher nicht beobachtete Nebenwirk. der Salicylate, Ther. Mon. 1889, p. 192.
Goodbody: The influence of soda salicylate on general metabolism, Journ. of Physiol. 1900, p. 399,
Haig: Salicylate de soude dans le diabète sucré, Nouv. rem. 1890, p. 592.
Hecht (A.): Schlusswort zur Anw. der Salicyls bei entzündl. serösen Ergüssen der Brusträume, Ther. Mon. 1894, p. 346.
Herz: Ueber die Anwend. des Na. sal. bei Rippenfell-Entzünd., Wiener med. Woch. 1889, p. 1084.
Heynsius (A.): Die Quelle des Leberzuckers, Stud. d. phys. Instituts in Amsterdam, Leipzig und Heidelberg, Winter 1861, p. 56.
Hiller (A.): Ueb. die fieberwidrigen Eigensch. der Salicyls. beim Wechselfieber, D. Arch. f. klin. Mediz. **16**, p. 614.
Horbaczewsky, Wien med. Jahrb. 1885.
Huber: Ueb. die diuretische Wirk. d. Salicyls, D. Arch. f. klin. Med. **41**, Heft 1 und 2.
Jemma: L'acide salicylique par voie épidermique, Mosso's Revue 1894, p. 28 in Archiv ital. de biologie,
Johannsen: Ueb. die antifebrile Wirk. d. Salicylsäure, Diss. Berlin 1875,
Koelen: Ein Fall v. schwerer Salicyls.-Vergiftung, Ther. Mon. 1897, p. 571.
Köhler: Salicyls. und salicyls-Na physiologisch untersucht, Centrb. f. med. Wiss. 1876, p. 16; Ueb. die angebl. Zerlegbarkeit d. Salicyl. Na, d. die Kohlens. d. Blutes id. 1876, p. 553.
Kolbe (H.): Ist anhaltender Genuss v. kleinen Mengen Sal. d. Gesundheit nachtheilig? Journ. f. prakt. Ch. **17**, p. 347; Ct. f. med. Wiss. 1878, p. 831.
Küthe (F. Ph.): Z. funktion d. Leber, Stud. des phys. Instit. in Amsterdam, Leipzig u. Heidelb., Winter 1861, p. 20.
Lépine (R.): Action contraire du salicylate de soude, de l'antifébrine, etc. Semaine médicale 1895.
Lesnik: Ueber einige Ester d. Salicylsänre und ihr Verhalten im Organism, Arch. f. exp. Path. **24**, p. 617.
Lewin: Nebenwirk. d. Arzneimittel.
London (B.): Beitrag z. Kenntniss d. Salicyls-Dyspnoe, Berl. kl. W. 1886, n⁰.
Mann (Fred): Lancet 1892, p. 658 (19 March).
Maragliano (E.): Acide salicylique par voie sous-cutanée. Nouv. rem. 1895. p. 24; Ueber die Wirk. des salicyl. Na auf die Circulation, Zeitsch. f. klin. Med. **8**, p. 248; Ctb. f. med. Wiss. 1882, p. 665.
Mastbaum: Verand. d. Resorpt. v. salic. Na durch verscheidene Lösungsmittel, Diss. München, Jhrb. f. Thierchemie 1899, p. 229.
Mehrer (Isid): Na-salicyl bei Pleuritis, W. med. Woch. (?)
Menahen Hodara: The action of salicylic acid on the healthy skin, Edinb. med. Journ. 1897, p. 102; Monatsh. f. pr. Dermat. 1 Aug. 1896.
Michäelis: Z. Behandl. d. Diabetes mit Salic. Na, Ther. Mon. 1894, p. 204.

Moëli (C.): Ueber Ersatz d. Salicyls. als Antifebrile durch das salicyls. Natron, Berl. klin. W. 1875, n⁰. 38.
Moerel (G. S.): Ueber Unterschiede i. d. physiol. Wirk d. Salicyls. verschied. Ursprungs, Diss. Freib. i/d B., 1896, Breda. Broese en Co.
Mosso (U.): Quant. Unt. über die Aussch. d. Salic. und die Umwandlungsproducte d. Benzylamins in dem th. Organism., Arch. f. exp. Path. **26**, p. 267.
Muller (A.): Erfahrungen über äusserl. Anwend. v. Salicyls. und eine Combin. d. Na-Salic. mit Kreosot, Ther. Monatsh. 1894, p. 141.
Müller Warnek: Beitr. z. Wirk. des salic. Na beim Diabetes mellitus, Berl. kl. Woch. 1877, n⁰. 3 en 4.
Nathan (A.): Ueber die Bedeut. d. Na-Sal. als Antipyretic., Diss. Kiel 1875, Ctb. f. med. Wiss. 1876, p. 204.
Otto (R.): Ueber salic. Inhalation bei Tussis convulsiva, Ctb. f. med. W. 1877, p. 607.
Pel (P. K.): Ueber die Wirk. des Salicyl. Na bei Intermittens, D. Arch. f. klin. Med. **17**, p. 314.
Piccinini: Brit med. Journ. Epit. of current literat. 1894, d. 75.
Poliakoff: Salicyl. de soude dans le traitement des pleurites avec épachement séreux, Nouv. rem. 1897, p. 735.
Prudden: An exp. Study on the act. of salicyl acid upon bloodcells and upon amoeboid movements, Americ. journ. of med. Sc. **165**, p. 64, Centrb. für med. Wiss. p. 416
Quincke: Salicyls. Dyspnoe, Berl. kl. Woch. **37**, p. 181.
Randolph und Dixon: A note on the absorption of salicyline acid, Med. News 1885, n⁰. 7, Centrbl. f. med. Wiss. 1885, p. 560.
Riess (L.): Ueber die innerliche Anwend. der Salicylsäure, Berl. klin. Woch. 1875, n⁰. 50 en 51.
Rodsajewski: Ueb. die Zersetz. einig. Verbind. d. Salicyls im Körper, Jahrb. f. Thierch. 1890, p. 61.
Roij (C. de): Vergel. onderzoek. over de werking op de circulatie van salic. natric. enz., Diss. Leiden, 1879.
Rosenbach: Berl. klin. Woch. 1890, n⁰. 36.
Rosenberg: Salicyls. exanthema bullosum, D. med. Woch. 1886, p. 569.
Salomé: Ueber den Einfluss d. salic. Na auf die Stickstoff u. Harnsäure Ausscheid. beim Menschen, Ctrb. f. med. Wiss. 1886, p. 516.
Saloschin: Un cas de psychose aiguë due à une intoxation par l'acide salicylique, Rev. gén. de pathol. interne 1898, p. 87
Schiffers: Ein Fall von salicyls. Delirium, Ther. Mon. 1887, p. 35.
Schilling: Prophyl. Mittel gegen die Intox. Erschein. seitens d. Salicyls. und des Chinins, Ctbl. f. med. Wiss. 1883, p. 330.
Schreiber und Waldvogel: Beiträge zur Kenntniss der Harnsäure-Ausscheidung, Arch. f. exp. Path. **42**, p. 69.
Schröder (W. v.): Ueb. die Wirk. einiger Gifte auf Ascariden, Arch. f. exp. Path. **19**, p. 229.
Schuchardt: Salicyl-Abortus, Thüring. Blatt 1886.
Schumacher (H): Klinische Mith. über Versuche mit Salicyls. bei acutem Gelenk-rheumatism., D. med. Woch. 1876, n⁰. 18.
Schütz: Ueber den Einfluss des Alkohols und des Salicyls auf die Magenverdauung, Prager med. Woch. 1885, n⁰. 20; Ctrbl. f. med. Wiss. 1885, p. 689.
Sée (G.): Traitement du rhumatisme, de la goutte aiguë, etc., Bull. gén. de thér. 1877, Ctrbl. f. med. Wiss. 1878, p. 142.
Senator: Berl kin. Woch. 1875, n⁰. 36.
Shakowski: Ueber die Anwend. d. Salicyls. bei maligner Scarlatina, Ther. Mon. 1889, p. 236.
Stein: Z. Anwend. v. Medicamenten per rectum zu allg. Heilzwecken, Prag. med. Woch. 1890, n⁰. 1.
Stokvis (B. J.): Over salicylzuur en de verklaring zijner werking, Ned. Tijds. v. Gen. 1878, II. p. 275; Nadere waarn. omtrent den invloed van benzoë-zuur op suiker- en ureumafscheiding, ibid. 1863, p. 81.
Striker (F.): Ueber die Resultate der Behandl. d. Polyarthritis rheumatica mit Salicyls., Berl. klin. Woch. 1876, n⁰. 1 en 2.

Triboulet et Coyon: Bacteriologie du rhumatisme artic. aigu., Soc. méd. des Hôpit. 1898, Rev. gén. de path. interne 1898, n⁰. 2, p. 17.
Virchow (C.): Ueber Einwirk. d. benz. u. salicyls. Na auf die Eiweisz-Ums. im Thierkörper, Zeitsch. f. physiol. Chem. **6**, p. 78.
Volland: Zum salicyls. Natron bei den entzündlichen Ergüssen des Brustraums, Ther. Monatsh. 1894, p. 68.
Wacker: Centralbl. f. Gynaecologie 1889, n⁰. 38.
Waldvogel: voy. Schreiber.
Wertheimer: Behandl. d. Pruritus universalis, Ther. Leistungen 1890, p. 146.
Wolfberg: Ueber die Veränd. d. Indigoausscheid. durch d. Harn bei innerlichem Gebrauch v. Salicyls., D. Arch. f. klin. Med. **15**, p. 403.
Wolfsohn (S.): Ueber die Wirk. d. Salicyls. und des Salic. Na auf den Stoffwechsel, Diss. Leipzig 1876, Ctb. f. med. Wiss. 1877 n⁰. 30.
Woods: Philadelphia Reports 1884.
Zimmerman: Ein Beitr. z. Kenntn. d. antifebr. Wirk. d. Salicyls., Archiv f. exp. Path. **4**, p. 248.

Salicylates, voy. *aussi Caféine*, *Diurétine. Sels de lithium, Sels de strontium. Urophéine.*
Call (R. B. Mc.): Sur l'action du salicyl. de cinchonidine. Nouv. rem. 1890, p. 343.
Decoopman: Emploi d'un mélange de salicylate de lithine et de quinine dans les cas d'intolérance pour le salic. de soude, Nouv. rem. 1899, p. 287.
Katzenelbogen: Le salicylate de soude et de caféine contre l'insuffisance des contractions utérines, Nouv. rem. 1898, p. 119.
Martenson: Salicyl. amm. als Ersatz d. Salic. z. innerl. Gebrauch, Ctb. f. med. Wiss. 1876, p. 352.
Moerel (G. S.): voy. *Salicylate de soude*, et I p. I (Reg.) Bibliogr.
Schreuder (I. C.): voy. I p. XL (Reg.) Bibl.
Siegert: Ueb. die diuret. Wirk. d. Salycils. u. d. Coffeins, Münch med. W. 1879, p. 528.
Waugh: Salicylate d'ammonol (ammon. phenylacetamide) contre la céphalée habit. des femmes anémiques, Nouv. remèd. 1897, p. 722.
Wood, voy. *Sels de Strontium.*

Salipyrine, voy *Salicylate d. antipyrine.*
Amato: voy Randozza.
Argo: Beob. über Salipyrin. Ther. Monatsh. 1892, p. 234.
Fürst: Salipyrine dans l'influenza des enfants, Nouv. rem. 1898, p. 71.
Gogrewe: Nouv. contributions à l'action de la salipyrine dans la grippe, Nouv. rem. 1892, p. 181.
Guttmann (P.): Ueb. Salipyrin, Berl. kl. W. 1890, p. 37
Hennig: Zur Heil. rheum. Krankh. mit bes. Berücks. des Salipyrins, Allg. med. Centralz. 1891 n⁰. 77—80; Ueb. die Wirk. des Salipyrins bei der Influenza, id. 1891 n⁰. 93.
Kollmann: Beiträge zur Wirkung der Salipyrins, Münch. med. Woch. 1890, n⁰. 17.
Kronfeld: Ueb. Rheumatism. u. Fieberbehandl. mit Salipyrin, Therap. Leist. 1898, p. 152.
Mosengeil (v.): Ueber Salipyrin, D. med. Zeits. 1893 n⁰. 98.
Orthmann: Salipyrin bei Metrorrhagien, Berl. kl. Woch. 1895 n⁰. 7.
Randozza: Ueb. salicyls. Antipyrin, Th Monath. 1891, p. 448.
Schmey: Schweres Exanthem nach dem Gebrauch v. Salipyrin, Therap. Mon. 1897, p. 175.
Schölvien: Salipyrin, Th. Monatsh. 1890, p. 404.
Wittig: Ueb. Salipyrin, Allg. med. Centr. Zeit. 1892, p. 37.

Salosantal, voy. *Essence de Santal.*
Salsapareille, voy. *Racine de Salsepareille.*
Sambucus niger, sureau noir.
Lemoine: Act. diurét. du Sambucus niger, Bull. gén. de thér., Mars 1896.
Sassafras, voy. *Ecorce de Sassafras.*
Savon gris, voy. *mercure.*
Scille, Scillaïne, Scillamarine, Scillapicrine, Scillinine, voy. *Bulbe de Scille.*
Scoparine.
Dujardin-Beaumetz, Dict. de Thérap. II, p. 772, Article Genêts.

Scopolamine, Scopoline, voy. *feuilles de Scopolia atropoïdes. Scopoléïnes.*
Schiller: Ueb. die Wirk. d. Scopolins und einiger Scopoleine, Arch. f. exp. Path. **38**, p. 71.
Seigle ergoté, Ergotine, Ergotinine, Sphacélotoxine, Cornutine, etc.
Abel: Sur le mode de préparation et les propriétés de l'ergotinal, nouvelle préparation d'ergot de seigle, Nouv. rem. 1897, p. 327.
Andel (A. H. v.): Ueb. die hypodermatische Anwendung des Ergotins in einzelnen Fällen acuter Manie, Zeitsch. f. Psychiatrie **32**.
Aufrecht: Zur subcut. Injection v. Ergotin, Th. Monatsh. 1891, p. 281.
Biedert: Zur subcut. Inject. v. Ergotin, Th. Monatsh. 1891, p. 281.
Bonjean (J.): Sur le mode de préparation et les propriétés de l'ergotine, Gaz. méd. de Paris 1843, p. 478.
Briesemann (C): Mikr. Unters. üb. die Wirk. d. Digitalin, Veratrin und Ergotin auf die Circulation, Rostock 1869. Diss.
Camerarius (J. R.): Sylloges memorabilium (medicinae) et mirabilium naturae arcanorum centuriae XX, Tubingae Cotta 1683.
Cantani (A.): Farmacologia clinica, 2a Edizione, III p. 441—467.
Dragendorff und Podwyssotzki: Ueber die wirksame und einige andere Bestandtheile des Mutterkorns, Arch. f. exp. Path. **6**, p. 153.
Drasche: Berichte d. k. k. Krankensanstalt Rudolfstiftung, 1868.
Driver: Die subcutane Injection v. Ergotin, Ther. Monatsh. 1891, p. 486.
Ellinger: Iets over ergotinewerking, Ned. T. v. Gen. 1891 II, p. 47.
Engelmann (F.): Ueb. die Zersetzung v. Ergotin-Lösungen, D. med. Woch. 1886 n⁰. 39.
Fellner (L.): Exp. Beiträge z. W. d. Hydrast. canad. uud des Ergotins auf den Uterus, Wien. med. Presse 1897 n⁰. 15 en 16.
Goldendach: Ergot de seigle contre les sueurs nocturnes des phthisiques, Nouv. remèdes 1894, p, 305.
Grigorjeff: Ein Beitrag z. path. Anatomie d. chronischen Mutterkorn-Vergiftung bei Thieren. Centr. f. a. Pathol. 1896, p. 579.
Grünfeld (A.): Beiträge z. Kenntniss der Mutterkornwirkung, Arbeite des pharmakol. Instit. zu Dorpat, VIII 1892, p. 108; Kurzer Auszug aus den die Mutterkornfrage betreffenden Arbeiten d. russischen Literatur. Hist. Stud. aus dem pharmakol. Institut. in Dorpat I, p. 48; Die Mutterkorn-Epidemien in Russland, Janns, Archives internat. **1**, p. 104.
Heller (L.): Ueber Fälle Medicinaler Mutterkorn-Vergiftung, Diss. Erlangen 1896, Husemann's Jhrb. über 1896, p, 342.
Hermanides (S. R.): De hypodermatische methode der ergotine-aanwending, N. T. v. Gen. 1870 I, p. 573; id. id. II 1874, p. 34: Die subcutane Injection von Ergotin, Berl. kl. W. 1880, n⁰. **42**.
Holmes: Effets de l'ergot de seigle, Archives de physiologie etc, 1870 III, p. 384.
Hosacks: voy. More Madden.
Hulma: Case of acute ergotism occurring after the injection of a fluid ounce of the fl. extr. of ergot, Americ. med. News 1887, n⁰. 5.
Huizinga (D.): Over de physiol. werk. v. ergotine, Maandbl. v. Natuurwetenschap **1**, p. 163.
Jacobj (C.): Ueber Sphacelotoxin, Th. Monatsh. 1894, p. 221; D. Sphacelotoxin, der specifisch wirksame Bestandtheil des Mutterkorns, Arch. f. exp. Path. **39**, p. 85.
Keller: Schweiz. Woch. f. Chemie u. Pharmacie **34**, p. 72.
Kingsbury: Ergotin in the treatment of erysipelas, Brit. med. Journ. 1890, Ther. Monatsh. 1890, p. 216.
Kobert (R.): Ueber die Bestandtheile und Wirk. d. Mutterkorns, Arch. f. exp. Path. **18**, p. 316; Zur Geschichte des Mutterkorns, Hist. Stud. aus dem pharmak. Institute in Dorpat I, p. 1.
Kruskall: Ueber die Zusammensetzung d. Ergotinsäure, Arb. d. pharmak. Laborat. z. Dorpat VIII, p. 171.
Langenbeck (E. v.): Berl. klin. Wochensch. 1869, p. 117.
Lewin (G.): Die Nebenwirk. d. Arzneimittel, Berlin 1893.
Lewitzki (L.): Beiträge z. Pharmakologie des Cornutins, Diss. 1887, Petersburg, Ther. Monatsh. 1888, p. 71.
Löbell: Centralbl. f. med. Wiss. 1868, n⁰. 52; Wiener med. Woch. 1872, p. 960.

Meisels: Citrato di cornutina nella spermatorrea, Gaz, med. di Roma 1893, Ther. Monatsh. 1893, p. 521.
More Madden: L'uso dell' ergotina in ostetricia, Pol. Suppl. IV, p. 189, 1897.
Podwyssotzki, voy. Dragendorff
Roncagliolo: La leucoccitosi da ergotina, Cronica della clinica medica di Genova 1895.
Spajrani: Dell' uso della segale cornuta nelle metrorrage, congestioni uterine, nell' epistassi, nell' emoptoe ed ematuria, Ann. univ. di Medicina, 1830, Milano.
Stearne: Observations on the secale cornutum, or ergot, with direction, for its use in parturition, New-York Med. and Phys. Journ. 1822, p. 278.
Streng (W.): Ueber die Einwirk. des Cytisin, Cornutins und der Sclerotinsäure auf das Gefäss System. Ther. Mon. 1888, p. 465.
Tanret (C.): Sur la présence d'un nouvel alcaloïde, l'ergotinine dans le seigle ergoté, Journ. de pharm. et chim. Paris 1876, p. 17; Studien über Mutterkorn, Ph. Centralh. 1895, p. 403.
Tepeljaschin: Ueb. Cataract in Folge chronischer Vergiftung mit Mutterkorn, Ther. Mon. 1889, p. 127.
Vosswinkel: voy. Abel.
Wernich (C.): Einige Versuchsreihen über Mutterkorn in Beitr. z. Geburtshülfe u. Gynaekol. 1874, III, p. 71; Ueber die wirks. Bestandtheile des Mutterkorns, Ctrbl. f. med. Wiss. 1873, p. 915; Ueber eine geburtshilflich wichtige physiol. Nebenw. des Mutterkorn, id. 1873, p. 353.
Winogradow: Zur Frage über die path. hist. Veränd. parenchymat. Organe bei der Rhaphania, Ctrb. f. med. Wiss. 1895, p. 367.
Wood (H. C.): A contribution to the knowledge of the vasomotor action of ergot, Philadelphia med. Times 1894, p. 578.
Zweifel (P.): Ueber das Secale cornutum, Archiv f. exp. Path. 4, p. 387.

Sels de lithium.

Garrod (A. B.): Die Gicht, übersetzt v. Eisenmann, 1861 p. 288.
Husemann (Th.): Ueber die Giftigkeit des Lithions, Gött Nachr. 1875, p. 97.
Kirk: Lithium bitartaricum, The Lancet 30 Juni 1894; Merck's Jahresb: üb. 1895, p. 97.
Mendelsohn: Ueb. die diuretische Wirk. d. Lithiumsalze, D. med. Woch. 1895, p. 673.
Polakow: Semaine médicale 1895, p. 380.
Richet (Ch.): Rapport entre la toxicité et les propriétés physiques des corps, Mercredi médical 1893, p. 379; Dict. de Physiol. I, p. 247—248.
Runge: Einfluss einiger Veränd. d. mutterl. Bluts u. Kreislaufs, Archiv. f. exp. Path. 10, p. 341.

Sels de strontium.

Bronowsky: Sur l'action du lactate de strontium, Nouv. rem. 1897, p. 20.
Coronedi: Bromide of strontium in the treatment of vomiting, Practitionner 1892, Juli, Fortschritte d. Med. 1892, p. 867.
Deny: Les bromures de strontium et de potasse dans l'épilepsie, Ann.de thér. 1892, p. 353.
Hare: Sur l'act. thér. de quelques nouveaux remèdes, Nouv. rem. 1892, p. 486.
Malbec: L'iodure de strontium, Nouv. rem. p 424.
Mickwitz: Vergleichende Unters. über die Wirkung d. Salze d. Alk. Erden, Diss. Dorpat 1874.
Oettinger: Ueber die Anwendung des Stront. lactic. als Diuretic. Husemann's Jahresb. über 1895, p. 350—351.
Pickfriedel: Ueber einige neuere therap. und. diagn. Meth.; Strontiumtartrat, Husemann's Jahresb. über 1896, p. 326.
Raudnitz: Ueber die Resorption alkal. Erden im Verdauungstract, Arch. für exp. Path. 31, p. 347.
Ried (A.): Zur therap. Verwend. d. Strontiumsalze, Centr. f. inn. Med. 1894, p. 806.
Waugh: Iodure de strontium dans le rhumatisme, Nouv. rem. 1893, p. 523
Wood (H. C.): Strontium-salicylate, Univ. med. Magazine, Jan. 1895.

Sels de thallium voy. *Acétate de thallium.*

Sels de Zinc, voy. *Oxyde de Zinc. Valérianate de Zinc.*

Sels diurétiques en général.

Godefroy: voy II, p. XVIII (registre Bibliographique).

Ho meister: voy. II, p. LXXV (registre Bibliogr.)
Limbeck: voy II,. p. LXXV (reg. Bibliogr.)
Münzer: Die allgemeine Wirkung der Salze, Archiv. f. exp. Path. **41**, p. 74.
Spiro: Ueber Diurese, zweiter Theil, Die Wirk. artificieller Bluteindicknng auf Harnabsonderung udd Lymphorrhoe, Arch. f. exp. Path. **41**, p. 148.
Wallace and Cushny: On intestinal absorption and the saline cathartics, American Journ. of Physiol. 1898, p. 411.
Semence de cévadile, voy. *Sabadilline. Vératrine.*
Semence de Colchique Colchicine.
Fawcet: Modific. dans la composit. de l'urine chez les goutteux sous l'influence de la teinture de colchique et de salicylate de soude, Nouv. rem. 1897, p. 541.
Granow: Zur Wirk. des Colchicin, Diss. Greifswald 1887, Husemanns Jhrb. 1888.
Jacobj (C.): Pharmakol. Unters. über das Colchicum, Arch. f. exp. Path. **27**, p. 119; Ueber Colchicin, Ther. Mon. 1889, p. 569
Mairet et Combemale, Recherches sur la toxicité de la colchicine, Comptes rendus **104**, p. 155; **105**, p. 439.
Schulz (H.): Sur l'action des préparations de colchique, Nouv. remèd 1897, p. 604.
Taylor (C. S): Report on the physiological action of colchicin on the kidneys of the gouty and rheumatics, Brit. med. Journ. 1887, p. 235 (Juli).
Winterstein: Ueb. Colchicum-Vergiftung, Diss. Würzb., Husemanns Jahresb. 1895, p. 377.
Semences de Strophantus. Strophantine.
Balfour: A few words on the strophantine, Edinb. med. Journ. 1896. p. 1081.
Bucquoy: Sur les propriétés cardiaques du strophantus, C. R. du Congrès internat. de thérap 1890, p. 109.
Fergus: New-York med. Record 1890.
Fraser (T. R.): The action and use of digitalis and its substitutes with special reference to strophanthus, The Lancet 1885; Note on the Chemistry of Strophanthus, Procédings of the R. S. of Edinburgh 16 Juli 1887; Strophantus hispidus, its natural history, chemistry and pharmacology, Transactions of the R. S. of Edinburgh 1890, 1891, Vol. 35, part. 4; Vol. 38, part. 2.
Fürbringer: Verhandl. d. Vereins f. innere Medizin 1888, p. 297.
Lafayette (Young): Strophantus contre le goître, Nouv. rem. 1892, p. 261.
Langgaard: Znr Wirkung von Strophantus, Ther. Mon. 1888, p. 306.
Lewin (L.): Die Nebenwirkung d. Arzneimittel, 1893, p. 632.
Panas: Sur l'action anesthésique locale de la strophantine et de l'ouabaine, Nouv. remèdes 1890, p. 115.
Pins: Ueb. die Wirk. d. Strophantus-samen im allgemeinen, und deren Anwendung, Ther. Monatsh. 1887, p. 209, p. 261.
Piotrowska: Toxicologie comparée etc. in Travaux du Labor. de thérap. experim. de Genève III, p. 1
Popper: Ueb. die physiol. Wirk. des Strophantins, Zeitsch. f. kl. Med. **16**, p. 97.
Rothziegel: Ueber Strophantin, Verhandl. d. Congr. f. i. Medizin 1890 p. 520.
Stokvis (B. J): Oude en nieuwe cardiotonica, Ned. T. v. Gen. 1889 II, p. 149.
Wilcox (Reynold W.): Lo strofanto, Studio clinico, Policl. Suppl to III, p. 897.
Somnal. (*Ethylchloral-Uréthane.*)
Memmo (G.): L'azione ipnotica del somnalo, Boll. d. R. Acc. di Roma, 1893.
Umpfenbach: Somnal bei Geisteskranken, Ther. Monatsh. 1891, p. 389.
Spartéine, Spartiumscoparium, etc.
Cushny (A. R.) and Matthews (A.): Ueb. die Wirkung des Sparteïns, Arch. f. exp. Path. **35**, p. 129.
Fick (J.): Ueb, die Wirk. d. Sparteïns auf den th. Organismus, Arch. f. exp. **1**, p. 397.
Gluzinski: Physiol. u. ther. Wirk. des Sparteïns, Husemanns Jahresb. üb. 1887.
Guinard et Gelée: Traitement des affections éruptives par les applications de la spartéine, Mercredi médical 1894, n⁰. 45.
Guinard, Mollière, Vinay: Lyon médical 1896; voy. Merck's Jahresb. üb. **1896**, p. 145.
Houdé (A.): De la spartéine: Chimie, Bull. gén. de thér. 15 Dec. 1885.
Julliard: Sulfate de spartéine et iodure de sodium, Nouv. rem. 1891, p. 368.
Kurloff: Sparteïnum sulfuric. als Herzmittel, Ther. Mon. 1890, p. 646.

Laborde et Legros: La spartéine, Étude Physiol. et clinique, Arch. de phys. normale et pathologique 1886, p. 344.
Langgaard: Ueber Sparteïnum sulfuricum, Ther. Mon. 1887, p. 229
Langlois et Maurange: Spart. sulf. bei Chloroform-Narkose, Ther. Mon. 1894, p. 519.
Leech: Ueber Sparteïn, Ther. Mon. 1887, p. 400.
Leo (H.): Ueb. die ther. Verwend. d. Sparteïns sulf., Zeitsch. f. klin Med. **12**, p. 143.
Pawinski: De l'action du sulfate de spartéine, Gaz. hebd. 1885, n°. 25, 26.
Pawlow: Sparteïnum sulfuric, Ther. Mon. 1889, p. 517.
Potts (Chs. S.): Sulfate de spartéine contre le tremblement, Nouv. rem. 1892, p. 490.
Rohde: Ueber Spart. sulf. als Herztonicum und Diureticum, Berl. klin. Woch. 1892, n°. 32.
Scofone e Battistini: Recherches exp. sur la valeur thér. du sulfate de spartéine comme cardiokinétique, U. Mosso, Rev. de trav. italiens en 1896, p. 25.
Sée (Germain): Du sulfate de spartéine comme médicament dynamique et régulatif du coeur, Gcz. des hopitanx 1885, p. 587.
Stokvis (B. J.): Oude en nieuwe cardiotonica, Ned. Tijdsch. voor Gen. 1889, II, p. 149.
Voigt (W.): Mitth. über schwefels. Sparteïn, Wiener med. Bl. 1886, p. 767, 793, 825.

Spasmotine, voy. *Seigle ergoté.*
Stypticine, voy. *Rhizome d'hydrastis canadensis.*
Styrax liquida, storax, styracol.
Dragendorff: Styrakol-Guajacol-cinnamat, Ph. Centralh. 1896, p. 272.
Moëller: Ueber Liquidambar, Entstehnng d. Storax und dessen Gewinnung, Ph. Centralh. 1893, p. 570, 1896 p. 354.
Snuth: Om Styrax liquid. mod. Scabies, Norsk. Mag. f. Laegevid 1867, p. 317.
Ulmer: Die Behandl. d. Krätze mit Styrax in den Armeeën, Wien. med. Woch. 1871, p. 648.

Suere de lait, voy. *lactose.*
Sucre de raisin, voy. *Glucose.*
Sulfate d'atropine, voy. *feuilles de belladone.*
Sulfate de quinine, voy. *quinine.*
Sulfate de quinidine, voy. *quinidine.*
Sulfate de Zinc. Sels de Zinc voy. *aussi oxyde de Zinc.*
Butlin: Cases of chorea treated with sulfate of zinc, Lancet 1872, n°. 17 en 18.
Caporale: Traitement du catarrhe chronique de l'estomae avec hypersecrétion muqueuse par le lavage au sulfate de zinc, Nouv. rem. 1899, p. 358.

Sulfidum stibicum, soufre doré d'antimoine.
Bellini (R.): Degli apprezzabili cambiamenti, à cui il tartaro emetico, l'antimonio metall, etc., Lo Sperimentale 1866.
Coenen (J. A. L.): voy. *Chorure mercureux.*
Lewin (L.): Virchow's Archiv **74**, p. 120.

Sulfonal.
Bampton (H. A.): Toxic cumulative effect of sulphonal and trional, Brit. med. Journ. 1899, 4 Nov.
Baumann: Ueber Disulfone, Berichte d. chem. Gesellsch. 1886, p. 2806.
Bottrich: Sulfonal gegen Nachtschweisse, Ther. Monatsh. 1889, p. 123.
Cassarello: Sulfonal dans le diabète sucré, Nouv. rem. 1890, p. 176, Therap. Leistungen 1890, p. 50.
Cramer: Unters. über die Einwirk. d. gebräuchlichsten Schlafmittel auf den Verdauungs-prozess. Ther. Monatsh. 1888, p. 359.
Dietrick: Ueber chronische Sulfonal-Vergiftung Ther. Monalsh. 1900, p. 220.
Friedländer: Ueb. Intoxicationen und Nebenwirkungen, Th. Mon. 1894, p. 183.
Fürst: Ueber die Giftwirkung des Sulfonals, Ther. Leist. 1891, p. 385.
Garrod (A. E.) and Hopkins (F. G.): Notes on the occurrence of large quantities of haematoporphyrine in the urine of patients taking sulphon al, Journ. of Path. 1896, Jan., p. 434.

Goldstein: Ein Beitrag z. Kenntniss d. Sulfonal-Wirkung, D. med. Woch. 1892, n⁰. 43.

Gonzales: Sur les effets de la morphine et du sulfonal combinés, Nouv. rem. 1893, p. 521.

Grever Burnelt: Action du sulfonal, Ann. de thérapeutique, 1892, p. 52.

Guillery: Ueber d. Einfluss v. Giften auf den Bewegungs-apparat des Auges, Pfl. Archiv **77**, p. 368.

Hahn (M.): Ueber d. Einfluss d. Sulfonals auf den Eiweiss-Zerfall, Virchow's Archiv **125**.

Hammarsten (O.): Ueb. Haematoporphyrin im Harn, Skandinav, Arch. f. Phys. 1891, p. 319.

Hearder: Sulfonalpoisoning in a case of melancholia agitans, Lancet 1896, p. 382 (?)

Hirsch: Ein Fall v. acuter Sulfonal-intoxication, Ther. Monatsh. 1895, p. 45.

Hoppe-Seyler u. Ritter: Z. Kenntniss d. acuten Sulfonal-Vergift., Münch. med. Woch. 1896 n⁰. 14.

Jeffries: Sulfonal dans la chorée, Nouv. rem. 1890, p. 92.

Joachim: Beitrag zur Sulfonal-Wirkung, Th. Monatsh, 1889, p. 226.

Jolles: Ueb. das chemische Verhalten d. Harns nach Sulfonal-Injektion, W. med. Woch. 1891 n⁰. 49.

Kast (A.): Sulfonal ein neues Schlafmittel, Berl. klin. Woch. 1888 n⁰. 16; Ueber die Art d. Darreichung und Verordnung des Sulfonals, Ther. Mon. 1888, p. 316; Zur Kenntniss d. Sulfonal-Vergiftung, Arch. f. exp. Pathol. **31**, p. 69; und Weiss, Zur Kenntniss d. Haematoporphyrinurie, Berl. kl. Woch. 1896 n⁰. 28.

Keyzer (Jb.): Ueber Hämatoporphyrin im Harn, Inaug. Diss. in Freiburg. Amst. 1897.

Knaggs: Ein tödtlich. endender Fall v. Sulfonal-Vergiftung, Th. M. 1890, p. 568.

Knoblauch: Ueber Sulfonalwirkung, Therap. Monatsh. 1889, p. 495.

Langgaard u. Rabow: Ueber Sulfonal (Bayer), Ther. Monatsh. 1888, p. 237.

Marandon de Montyel: Les dangers du sulfonal, Nouv. rem 1893, p. 555.

Marthen: Zur Aet. d. Sulfonal-Vergift., Münch. med. Woch. 1895 n⁰. 18.

Mayser: Ueb. das Zustandekommen d. hypnotischen Wirkung der Disulfone, D. med. Woch. 1896, p. 135.

Morro: Zur Wirkung des Sulfonals, Trionals und Tetronals, D. med. Woch. 1894, n⁰. 34.

Neisser: Kasuistische Mittheilungen, D. med. Woch. 1891 n⁰. 21.

Neubauer: Haematoporphyrin u. Sulfonal-Vergift., Arch. f. exp. Path. **43**, p. 458.

Pollitz: Fall v. Sulfonal-Vergift., Vtjahrsch. f. gerichtl. Med. 1896.

Quincke: Eigenth. Farbstoff im Harn Sulfonal-Vergiftung? Berl. kl. Woch. 1892, n⁰. 36.

Rabbas: Sulfonal, Berl. kl. Woch. 1888, n⁰. 17.

Reinfuss: Ein weiterer Fall v. Sulfonalvergiftung, Wien m. Woch. 1892 n⁰. 1.

Richmond: Un cas d'empoisonnement par le sulfonal, Rev. gén. de pathol. interne **1**, p. 464.

Rottenberg: Ein Fall v. Sulfonal-Intoxication, Ther. M. 1891, p. 648.

Salkowski (E.): Ueb. Vorkommen u. Nachweis d. Haematoporphyrins im Harn, Ztsch. f. physiol. Chemie **15**, p. 286.

Schaffer: Zur Kenntniss d. Sulfonal-Wirkung, Ther. Mon. 1893, p. 57.

Schaumann: Ueb. d. Einfluss d. Sulfonals und Trionals anf den Stoffwechsel des Menschen, Th. Monatsh. 1894, p. 383

Schedtler: Zur Lehre v. d. Sulfonalwirkung, Centr. f m. Wiss. 1894, p. 671.

Schmey: Zur Wirkung des Sulfonals, Ther. Monatsh. 1888, p. 319.

Schotten: Ueb. unangenehme Wirkungen des Sulfonals, Ther. Mon. 1888, p. 553; Ein weiterer Fall von Sulfonal-Exanthem, ibid 1890, p. 187.

Schulz: Chron. Sulfonal-Vergift. mit tödtlichen Ausgang, Ther. Mon. 1896, p. 630.

Smith (Percy): St. Thomas Hospit. Report London 1891, p. 241; A case in which 300 grams of sulf. were taken in two doses, Brit. med. Journ. 1900, Centrb. f. med. Wiss. 1900, p. 874.

Smith (William J.): Ueb. das physiologische Verhalten des Sulfonals, Ther. Mon. 1888, p. 507; Zeitsch. f. physiol. Chemie **17**, p. 1.

Stern: Ueber Nierenveränderung bei Sulfonal-Vergiftung, Ctrbl. f. med. Wiss. 1894, p. 504.

Stokvis: Over twee zeldzame kleurstoffen in de urine, Ned. Tijds. v. Geneesk. 1889, II, p. 413; Zur Pathogenese d. Haematoporphyrinurie, Zeitsch. f. klin. Med. **28**, p. 1.

Tresilian: A case ofacute sulfonal poisoning, Brit. med. Journ. 1899, 28 Jan.

Vanderlinden et De Buck: Action physiologique des disulfones acétoniques, Archives intern. de pharmacodynamie **1**, p. 431

Villette: Il sulfonalo nei sudori dei tisici, Boll.della R.Ac. di Roma **19**, p. 525.

Wien: Ueber einen Fall von letaler subacuter Sulfonal-Vergift., Berl. klin. Woch. 1898, p. 39.

Wolters: Ueb. Sulfonal-exanthem, Ther. Mon. 1895, p. 49.

Sulfure de mercure rouge, Cinabre, Ethiops mercuriel.

Boudewynes (C. A. L. J.): Over de werking van calomel en cinaber op het slijmvlies van maag en darmen, Diss. Utrecht 1887.

Cadet (S.): Intorno l'efficacia particularmente anticolerica del solforo nero di mercurio, Roma 1874.

Coenen (J. A. L.): Over de antiferm. werk. v. calomel in het darmk. en het inwendig gebruik van cinnaber als geneesmiddel, Diss. Amst. 1887.

Demetrius: De medicis cinnabaris viribus, Lipsiae 1778.

Hofsteier: Die vortreffliche Güte des natürlichen jedoch rein gewaschenen Zinnabers, 1711.

Linder (J. C.): De cinnabaris inertia medica, 1714.

Porcher: Use of black sulphuret of mercury as a means of destroying the effets of contagion in cholera, diphteria, Charlest M. J. 1875—1876.

Syzygium jabolanum Jambul.

Berg (H. v. d.): Cortex Syz. Jambol, Ned. Tijds. voor Gen. 1888, II, p. 16.

Colasanti e Leoni: Il valore antimelliturico del Syz. jambolano, Boll. della R. acc. med. di Roma, XIX fascic. 8, 1894.

Égasse: Jambul, Bull. gén. de thér. 1890, II, p. 14 (Juillet).

Gerlach: Zwei mit Syz. Jab. behandelte Fälle von Diabet. mellit., St. Petersb. med. Woch. 1892, n⁰. 19.

Graeser: Exper. Unters. über Syz. Jab. gegen künstlichen Diabetes, Centrbl. f. klin. Med. 1889, n⁰. 28, Ther. Mon. 1889, p. 519.

Hildebrandt (H.): Ueb. den Einfluss d. Syz. Jab. auf die Saccharification i. d. Geweben, Virchow's Archiv **131**, p. 216.

Lenni: Beitrag zur Behandl. d. Diabetes mell. mit Extr. fluid. Syz. Jab. e cortice, Ther. Mon. 1894, p. 206.

Posthumus (D. H.): Syzygium Jambolanum bij diabetes mellitus, Diss. Amsterdam 1896.

Quanjer (J. A.): Syzygium Jambolanum, Ned. Tijds. v. Gen. 1888, I, p. 25.

T.

Tannate de mercure.

Lustgarten: Ueber ein neues Quecksilberpraeparat, Wien. med. Wochensch. 1884, n⁰. 1 en 11.

Gay: voy. *Gallate de mercure.*

Tannate de quinine, voy. *Sels de quinine.*

Tartrates, voy *Sels de lithium.*

Tellurate de potasse. Sels telluriques.

Czapek und Weil: Ueb. die Wirkung des Selens und Tellurs auf den thier. Organism., Arch. f exp. Path. **32**, p. 438.

Combemale, voy. *Acide camphorique.*

Neisser and Pohorecky: Tellurate of potassium in night sweats, The Lancet 1892, p. 367.

Terpène iodé, Iodoterpène.

Gregg: Iodure de terpène dans les affections aiguës des poumons, Nouv. rem. 1891, p. 100.

Terpine. Terpine hydratée. Terpinol.

Brugnatelli: Sulla terpine, Annali aniv. di medicina 1887, Aug.

Camman: Terpine in diseases of the lungs, N.-York med. Rec. 1887, Juni.

Chéron: Les nouvelles médications: La terpine et le terpinol, Rev. gén. de clinique 1887, n°. 16.
Lépine (R.): Sur l'emploi de la terpine en thérapeutique, Revue de médecine 1885, p. 137.
Manasse: Terpinhydrat und seine Anwendung bei Keuchhusten, Ther. Mon. 1890, p. 116.
Murell (W.): Terpine contre les affections des bronches et du nez, Nouv. rem. 1893, p. 256; Brit. med. Journ. 4 Maart 1893.
Rabow: Terpinhydrat und Terpinol, Ther. Monatsh. 1887, p. 305.

Terpinéol.

Goldstein (F.): Das Terpentineol, Diss. Berlin 1891; Centr. f. kl. Med. 1892, p. 637.

Terpinol, voy. *Terpine.*

Tétronal, voy. *Trional.*

Thalline.

Ehrlich u. Laquer: Ueber contin. Thallinzuführung u. deren Wirk. beim Abdominaltyphus, Berl. kl. W. 1885, n°. 51.
Jaksch (R. v.): Ueb. d. therap. Wirk. einiger neuen Chinolinderivate, Zeitsch. f. kl. Med. **10,** p. 442, 505; Therap. Versuche üb. d. Wirk. d. Antipyrins u. d. Thallins, Verh. Verh. d. Cong. f. i. Med. IV; Ueb. die neure Antipyretica in ihrer Anw. am Krankenbette, W. med. Presse 1888 n°. 2.
Maragliano: Unters. üb. die biologische u. ther. Wirk. d. Thallins, Zeitsch. f. kl. Med. **8,** p. 462.
Tripold: Ueb. d. therap. Werth. d. Phenacetins u. Thallins, 1890.

Thé.

Dehio: Unters. üb. d. Einfluss d. Coffeins und Theins auf die Dauer einfacher psychischen Vorgänge, Dorpat 1887.
Kraepelin: Ueb. Alkohol und Thee, Verhandl. d. X. Intern. med. Congresses zu Berlin IV, 9, p. 94—96.
Lehmann und Tendlau: Kommt den flüchtigen aromatischen Bestandtheilen des Thees (Theeöl) eine nachweisbare Wirkung auf den Menschen zu? Arch. f. Hygiene **32,** p. 310. Husemann's Jhrb. 1898, p. 390.
Mulder (G. J.) l. c, voy. *Caféine.*
Slayter (W. B.): A case of delirium tremens caused by chewing tea, Lancet 1886, I, 784.
Spillmann: Empoisonnement aigu par le thé, Nouv. rem. 1901, p. 167.

Théobromine, Diurétine, Urophéine.

Albanese: Ueber d. Verhalt des Coffeins und Theobr. im Organism., Arch. f. exp. Path. **35,** p. 449.
Anten: Rech. sur. l'act. diurétique de la caféine etc., Arch: de phmd. **8,** p. 485.
Askanazy: Klinisches über Diuretin, D. Arch. f. klin. Med. **56,** p. 209.
Baronaki: Propr. diurétiques de la théobromine, Gaz. Hebd. 1897, p. 683; De l'emploi de la théobromine dans l'asystolie des vieillards, Paris 1897.
Bock (J.): Ueber die Wirkungen des Coffeins und des Theobromins auf das Herz, Arch. f. exp. Path. **43,** p, 367.
Bondzynski u. Gottlieb: Ueber die Constit. des nach Coffein und Theobromin im Harne auftretenden Methylxanthins, Arch. f. exp. Path. **37,** p. 384.
Cohnstein: Ueber den Einfluss des Theobromins u. s. w. auf den arteriellen Blutdruck, Diss. Berlin 1892.
Franck (E) Ueber die therap. Wirksamheit des Diuretins, Prager med. Woch. 1892, n°. 12 en 13.
Fischer (E.): Synthese des Theobromins, Naturw. Rundschau 1897, p. 626.
Gram (Ch.): Klinische Versuche über die diuretische Wirk. d. Theobromins, Therap. Monatsh. 1890, p. 50.
Hoffmann (A.): Ueber die therap. Anwend. d. Diuretins, Archiv. f. exp. Path. **28,** p. 1.
Höhn (J.) Ueber unangenehme Wirk. des Diuretins, W. med. W. 1893, n°. 34.
Huchard (H.): Action diurétique de la théobromine dans les maladies cardiaques et rénales, Nouv. rem. 1896, p. 32.
Impens: Contr. à l'étude des préparat. solubl. de la théobr., Arch. de phmd. **9,** p. 1.

Koritschoner: Klinische Versuche über das Diuretin Knoll, Wiener klin. Woch. 1890, nº. 39.
Kress: Wirkungen des Diuretin, Münch. med. Woch. 1891, nº. 38.
Pawinski; Ueber harntreibende Wirkung des Diuretins, Zeitsch. f. klin. Med. **24**, p. 315.
Rost: Ueber die Ausscheid. des Coffeins und der Theobromins im Harn, Arch. f. exp. Path. **36**, p. 156.
Schröder (W. v.): Ueber die diuretische Wirk. des Coffeins und der zu der selben Gruppe gehörenden Stoffe, Archiv. f. exp. Path. **24**, p. 85; Ueber die Verordnung des Diuretins, Ther. Mon. 1890, p. 374.
Théophylline.
Ach: Ueber die diuretische Wirkung einiger Purinderivate, Arch. f. exp. Path. **44**, p. 319.
Kassuyama u. Senn: Zeitsch. f. phys. Chemie 1899, **28**, p. 587.
Thérébène.
Chapman: Tereben contraindicated in gouty kidney, Lancet 1895, 8 Juni.
Thérébenthine de Chios.
Clay (John): Chian Turpentine a new remedy against cancer, Lancet 1880, 27 Maart.
Pelz: Behandl. eines Mamma-Carcinoms mittelst Chiosterpentins, Berl. kl. Woch. 1880, nº. 43.
Wegner: Note on the analysis of some samples of Chian turpentine, Analyst, Londen p. 112, 1880.
Thérébenthine, voy. *essence de thérébenthine pure.*
Thermodine.
Mering (v.): Beitr. z. Kenntniss d. Antipyretica, Th. Mon. 1893, p. 577.
Schmidt: Contrib. à l'étude de la thermodine, Nouv. rem. 1894, p. 194.
Thiosinnamine.
Mertens: Quelques observ. sur l'act. de l'allylsulfocarbamide ou thiosinnamine, Nouv. rem. 1894, p. 319.
Thuja occidentalis..
Kalt: Thuja occ. als Emmenageg. und Abortiv., Schweiz Corresp. Blatt 1894, nº. 8; Ctb. f. med. W. 1194, p. 832.
Thymolo-acétate de Mercure.
Thyroïde.
...... Diuret. Wirk. frisches Schilddrüsen-saftes, Brit. med. Journ. 1891, Oct.
Tinospora cordifolia.
Waring: Bazar medicinds, Londen 1883, p. 145.
Tolypyrine (Tolysal).
Aujeszky: Nouv. contributions à l'action de la tolypyrine et du tolysal, Nouv. Rem. 1894, p. 578.
Guttmann (P.): Ueber Tolypyrin, Berl. kl. W. 1893, p. 249.
Trional, Tétronal.
Barth und Rumpler: Sur l'act. phys. et thérap. du trional et du tétronal, Nouv. rem. 1890, p. 569.
Busdraghi: Trional dans le traitement de la coqueluche, Nouv. rem. 1898, p. 136.
Drews: Le trional, Nouv. rem. 1899, p. 158.
Egasse: Trional et tétronal, Bull. gén. de thér. 1897, 15 Oct.
Friedländer: Ueb. Nebenwirungen u. Intoxicationen, Ther. Mon. 1904, p. 370.
Geill (Narhus): Ein Fall chron. Trionalvergifung, Ther. Mon. 1897, p. 399.
Gierlich: Ein Fall von chron. Trionalvergiftung, Neurol. Centrlb. 1896, nº 17.
Giessler: De l'influence du trional sur l'échange des matières, Nouv. remèd. 1897, p. 108.
Goldmann: Das Trional ein prompt wirkendes Schlafmittel, Ther. Mon. 1894, p. 559.
Guttmann: Anwendung des Trionals, Ph. Centralh. 1895, p. 331.
Habermann: Eau de Seltz trionalée comme narcotique, Nouv. rem. 1898, p. 326.
Hennig: Ueber Trional, Wiener med Presse 1896, nº 46/47.
Kaempfer: Ueber eine noch unbekannte Nebenwirkung des Trionals, Ther. Mon. 1897, p. 123
Koester: Zur Kenntniss des Trionals, Ther. Mon. 1896, p. 141.

Kornfeld: De l'action hypnotique du trional et du tétronal, Nnuv. rem. 1898, p. 223.
Mering (v.): Ist das Trional ein brauchbares Hypnotic.? Ther. Mon. 1896, p. 421.
Pouchet, Brissemorin et Joannin: Solubilité du trional, Bull. gén. de thér. 1899, p. 801.
Reinicke: Ein Fall von chron. Trionalvergiftung, Ther. Mon. 1895, p. 271.
Ruedy: Haematoporphyrinuria with report of a case following the use of trional, Husemann's Jhrb. über 1899, p. 373.
Schaeffer: Zurk Wirkang des Trionals und Tetronals, Berl. klin. Woch. 1892, n⁰. 29.
Schultze: Trional und Tetronal bei Geisteskranken, Ther. Mon. 1891, p. 538.
Vogel (C.): Ein Fall v. chron. Trionalvergiftung, Berl. klin. Woch. 1899, p. 875.
Weir Mitchell and Boper: Trional dans l'épilepsie, Nouv. rem. 1896, p. 333.

Tropacocaïne.

Chadbourne: On the value of a new coca base as a local anesthetic, Brit. med. Journ. 1892, 20 Aug., p. 492.
Cüster: Die Verwendbarkeit des Tropa-cocains i. d. Infiltrat.-Anesthesie, Ther. Mon. 1898, p. 689.
Merck's Jahresbericht 1896, p. 159.
Vamossy: Solut. de chlorhydr. de tropacocaine pour anesthésie locale, Nouv. rem. 1896, p. 338.
Willstätter: Ber. d. d. chem. Gesells. **29**, p. 393, 936, 1575.

Tropéines. Atropine, etc.

Gottlieb: Ueber die Wirkung des Tropins und der Tropeïne, Arch. für exp. Path. **37**, p. 218.
Merck (G.): Zur Kenntniss einiger Tropeïne, Mercks Jahresb. 1894—1895, p. 7.
Wildstadter: Ber. d. D. chem. Gesellsch. **30**, p. 2679.
.... Die Constit. und die Synthese wichtiger Alkaloide; Alkaloide d. Tropangruppe, Pharm. Centrh. 1898, p. 219, 1899, p. 84.

Tussol, Amygdalate d'antipyrine.

Cattaneo: Observ. clin. sur l'action du tussol, Nouv. rem. 1896, p. 425.
Rehn: Das mandelsäure Antipyrin, Münch. med. Woch. 1894, n⁰. 46.
Rothschild: Nouv. contrib. à l'action anticoqueluchoide du tussol, Nouv. rem. 1896, p. 585.

U.

Ukambine.

Paschkis: Ueb. ein ost-afrikanisches Pfeilgift. Med. Centralbltt 1892, Husemann's Jhrb. üb. 1892, p. 409.

Urée, comme diurétique.

Beckert: Nouv. contribution á l'action diurétique de l'urée, Nouv. rem. 1897, p. 288.
Bettmann: Harnstoff als Diureticum, Berl. kl. W. 1896, n⁰. 49.
Friedrich (H.): Ueber die diuretische Wirkung des Ureums, Ungar. Archiv f. Med. 1892—1893, p. 410.
Greco (v.): L'urée comme diurétique, Rev. des trav. italiens en 1897, in Archiv. ital. de biologie, p. 27,
Klemperer: Harnstoff als Diureticum, Berl. kl. W. 1896, n⁰. 1.
Kohn: Klinische Erfahrungen über den Harnstoff als Diureticum. Arbeiten aus der med. klinik van v. Jaksch I, p. 1.
Ségalas: Lettre à M. de Magendie sur des nouvelles expériences relatives aux proprietés médicamenteuses de l'urée, Paris 1822.
Tanner: On the employment of urea as a diuretic, Med. Times and Gazette, London 1852, p 464.

Urechites suberecta.

Stockmann (R.): The physiol. act of the active principles of Urechites suberecta, Laborat. Rep. issued by the Royal College of Physicians, Edinb. **4**, p. 64.

Uréthane.

Binet (P.): Recherches pharmacologiques sur quelques uréthanes et la thiaurée, Trav. du Lab. de thér. exp. de Genève I, p. 65.

Demme: Ueber die einfach beruhigende und die schlaf-erzeugende Wirk. d. Urethans, Ther. Mon. 1888, p. 31.
Diéballa: Ueber die quantit. Wirk. versch. Stoffe auf das Froschherz, Arch f. exp. Path. **34**, p. 145.
Langowoi: Ueb. die phys. u. ther. Wirk. d. Urethane, Ther. Mon. 1887, p. 108.
Schmiedeberg (O.): Ueber die pharmak. Wirk. u. die ther. Anwend. einiger Carbaminsäure-Ester, Arch. f. exp. Path. **20**, p. 203.
Schütz: Ueber die Einwirk. versch. Arzneistoffe auf die Magenbewegungen, Arch. f. exp. Path. **21**, p. 372.
Umfenbach: Therap. Mittheilungen, Ther. Mon. 1889, p. 255.
Uropherine. Lithiumdiurétine.
Gram: Therap. Beob. im Jahre 1893, Ther Monatsh. 1894, p. 239; Merck's Jahresbericht über 1893, n°. 95, p. 94.
Uropheine, voy. *Théobromine*, *Diurétine.*
Urotropine (*Hexaméthylènetétramine*, *Formine*).
Cohn (J.): Therap. Erfahrungen über Urotropin, Ther. Monatsh. 1898, p. 49.
Nicolaïer: Ueker die therap. Verwendung des Hexamethylentetramins, Ctb. f. med. Wiss. 1894, p. 897; Ueber therapeutischen Gebrauch des Urotropins, D. med. Woch. 1895, n°. 34.

V.

Valérianate de Zinc, voy. *Oxyde de Zinc.*
Vasogène iodé, voy. *iodovasogène.*
Vasogène mercuriel voy. *Mercure.*
Vératrine, Cévadine. Veratroïdine. Racine d'hellébore blanc. Semences de Cévadille.
Andral: voy Riecke: die neueren Arzneimittel 1842, Stuttgart, p. 593, 597 etc.
Bezold (A. v.): Ueber die physiol. Wirkung d. essigs. Veratrins, Untersuch. aus dem physiol. Lab. in Würzbure 1.
Bongers: Zur Ausscheidung u. s. w., Arch. f. exp. Path. **35**, p 421.
Eden (Th. W.): Ueb. Protoveratrin, Arch. f. exp. Path. **29**, p. 440.
Eikendal (H. C. A. K.): Over de veratrine en haar gebruik bij rheumat. artic. Leiden 1866.
Eloy: De la valeur et des indicat. thérap. de la vératrine, Gaz. hebdomadaire 1889, p. 688.
Fanton d'Anton: Etude sur l'emploi en Amérique du Veratrum viride dans le traitement de l'éclampsie puerpérale, Thèse Paris 1898.
Filehner (H): Das Stauben des Veratrins, Ph. Centralh. 1898, p. 530.
Freund u. Schwarz: Ueber Cevadin, Pharm. Centralh. 1899, p. 346.
Garten: Ueb. d. elektromot. Verhalten v. Nerv. u. Muskel nach Veratrin-Vergiftung, Pflüger's Archiv **77**, p. 485.
Grutzner (P.): Ueb. physiol. Verschiedenh. d. Skeletmuskeln, Breslauer ärztl. Zeitsch. **5**, p. 189 en 257, 1883, voy Rösner.
Hahnemann: Organon d. Heilkunst, Köthen 1881, p. 19.
Hedbom (K.): Farmakod. Studier a det isol. och ofverlev. däggdjurshjärtet, Upsala 1897, p. 33.
Karewski (F.): Exper. Unters. über den Einfl. einiger Herzgifte auf die Muscul. d. Froschherzens, Zeitsch. f. klin. Med. **5**, p. 435.
Lewin: Die Nebenw. d. Arzneimittel 1893, p. 236.
Liebreich: Ueb. locale Anaesthesie, Verh d. Congr. f. inn. Med. VII; Note sur l'anesthésie locale, C. R. de la Soc. de biol., 14 Avril 1888.
Liégois: Gaz. hebd. 1888, n°. 25.
Lissauer (H.): Unters. über die Wirkung von Veratrum-Alkaloïden, Arch. für exp. Path. **23**, p. 36.
Magendie: Formulaire, voy Riecke. Die neueren Arzneimittel 1842, p. 593,597.
Marfori: Influenza della veratrina cristallisata sulle contrazione dei muscoli, Husemann's Jahrb. 1891, p. 430.
Merck: Veratrinum crystallis, Mercks Jahrb. über 1892, p. 33.
Overend (W.): Ueb. d. Einfluss des Curare und Veratrins auf die quergestreifte Muskulatur, Arch. f. exp. Path. **26**, p. 1.
Pekschen: Untersuch. d. Alk. d. Veratrum album, Diss. 1890, Dorpat (Veratroïdinum).

Praag (L. van): Veratrin, toxicol. pharmakod. Studiën, Virchow's Archiv, 7, p. 252.
Roëll (C.C.): Diss. de veratrino ejusque usu medico, Ultraj. ad Rh. 1837; Pract. waarn. omtrent de veratrine, Prakt. Tijdsch. v. d. Geneesk. 1839, p. 159.
Rösner (A.): Ueber d. Erregbarkeit verschiedenartiger quergestreiften Muskeln, Archiv **81**, p. 105.
Schenck (F.): Veratrin-Verkürz. des Muskels in Untersuch. über die Natur einiger Dauer-Contr. des Muskels, Pflügers Archiv **61**, p. 504.
Schulz (H.): D. med. Woch. 1892, p. 37.
Turnbull: An investigation into the remarkable medical effets resulting the internal application of veratrin, London, 1834.
Wood (H. C.): Therapeutics, its principles and practice, Philad. 1891, p. 415.
Vératroïdine voy. *Vératrine.*
Viburnum prunifolium.
Mikhaïloff: Le viburnum prunifolium dans l'accouchement, Nouv. rem 1894, p. 548.
Phares: Atlantic. med. and surgical Journ. 1866, comp. Dujardin-Beaumetz, Dict. de thér. IV 1889, p. 751.
Schennon (F.): Experimental research into the action of Viburnum prunifolium, Edinb. med. Journ. 1896, p. 404.
Viscum album
Colbatsch: A. dissertation concerning mistletoe, London 1720.
Long (W.): Viscum album as an oxytocic, Louisville med. N.; Jahrb. f. Medicin 1880, p. 589.

INDEX ALPHABÉTHIQUE DES CHAPITRES SUIVANTS: HÉMATOKINÉTIQUES, ALTÉRANTS, ADÉNIQUES, ANTIPYRÉTIQUES ET NEVROTIQUES.

A.

C.

I.

O.

TABLE DE NOMS D'AUTEURS.

G.

T.

INDEX.
